

20030433

厚生労働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
(H15-効果（がん）-019)

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 飛内賢正

平成16（2004）年4月9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	17
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	21
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	24
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	28
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	35
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	42
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	45
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	50

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

総括・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

(H15-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 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た。平成 13 年度より、本臨床試験プロトコルの立案・作成作業を行い、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ルが承認され、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た。2003 年 9 月のリツキシマブの用法・用量拡大承認に伴い、リツキシマブの投与回数を 4 回から 6 回とするプロトコル改訂を、JCOG 効果安全性評価委員会に申請し、2003 年 10 月 21 日付けで承認された。2003 年 11 月 15 日に、完全奏効例の抗腫瘍効果の第 1 回の中央判定を実施した。2004 年 1 月 7 日に効果判定に関する case report form (CRF) を改訂した。2004 年 3 月 31 日現在、95 例を登録（目標症例の 48%：症例登録状況は目標を上回るペース）。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ている。

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 内科講師 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9月のリツキシマブの用法・用量拡大承認に伴い、リツキシマブの投与回数を4回から6回とするプロトコール改訂を JCOG 効果安全性評価委員会に申請し、2003年10月21日付けで承認された。
- 13) 2003年11月15日に、完全奏効例の抗腫瘍効果の第1回の中央判定を実施した。
- 14) 2004年1月7日に効果判定に関する case report form (CRF)を改訂した。
- 15) 2004年3月31日現在、95例を登録（目標症例の48%：症例登録状況は目標を上回るペース）。

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

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/m² 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	投与量 (投与方法)	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-a 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。

最近フルダラピン (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。引き続き、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。a) 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、b) 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、c) *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、d) 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。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(2004年3月31日現在で95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) 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 and members for the Lenograstim/Lymphoma Study Group: 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.
- 2) Tobinai K: Rituximab and other emerging monoclonal antibodies as a molecular target-based therapy of lymphoma. *Int J Clin Oncol* 2003;8:212-23.
- 3) 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, and members for the Cladribine/ATL Study Group, Japan: Phase II study of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in relapsed or refractory adult T-cell leukemia-lymphoma. *Int J Hematol* 2003;77:512-7.
- 4) Tsukasaki K, Tobinai K, Shimoyama M, Kozuru M, Uike N, Yamada Y, Tomonaga M, Araki K, Kasai M, Takatsuki K, Tara M, Hotta T and members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group: Deoxycoformycin-containing combination chemotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study 9109. *Int J Hematol* 2003;77:164-70.
- 5) Mineishi S, Kanda Y, Saito T, Nakai K, Makimoto A, Kami M, Tanosaki R, Wakasugi H, Tobinai K, Takaue Y: Impact of graft-versus-host disease in reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) for patients with hematological malignancies. *Br J Haematol* 2003;121:296-303.
- 6) Tobinai K: Chemotherapy of ATL. In "Two Decades of Adult T-Cell Leukemia and HTLV-I Research" eds. K. Sugamura, T. Uchiyama, M. Matsuoka and M. Kannagi, Gann Monograph on Cancer Research, No. 50, pp. 263-276, Japan Scientific Society Press, Tokyo, 2003.
- 7) Saito T, Kanda Y, Nakai K, Kim S-W, Arima F, Kami M, Tanosaki R, Tobinai K, Wakasugi H, Heike Y, Mineishi S, Takaue Y: Immune reconstitution following reduced-intensity transplantation with cladribine, busulfan, and anti-thymocyte globulin: Serial comparison with conventional myeloablative transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:601-8.
- 8) Tanimoto TE, Kusumi E, Hamaki T, Yuji K, Ueyama J, Miyakoshi S, Morinaga S, Kami M, Kanda Y, Ando T, Yoshihara S, Kim S-W, Nakai K, Tobinai K, Tanosaki R, Mineishi S, Takaue Y, Muto Y: High complete response rate after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens in advanced malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:131-7.

- 9) Tobinai K: Monoclonal antibodies for the treatment of hematological malignancies: Clinical trials in Japan. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52 (Suppl 1):S90-6.
- 10) Onishi Y, Matsuno Y, Tateishi U, Maeshima AM, Kusumoto M, Terauchi T, Kusumoto S, Sekiguchi N, Tanimoto K, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K: Two entities of precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma based on radiologic and immunophenotypic findings. *Int J Hematol*, in press.
- 11) Sekiguchi N, Nishimoto J, Taniguchi K, Kusumoto S, Kobayashi Y, Watanabe T, Asamura H, Kagami Y, Matsuno Y, Tobinai K: Primary mediastinal large B-cell Lymphoma: a single institution clinicopathologic study in Japan. *Int J Hematol*, in press.
- 12) Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, Kobayashi Y, Taniwaki M, Ogura M, Kinoshita T, Hotta T, Aikawa K, Tsushita K, Hiraoka A, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, and Members of the IDEC-C2B8 Study Group in Japan: Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2004;15:821-30.
- 13) Hamaki T, Kami M, Kim SW, Onishi Y, Kishi Y, Murashige N, Hori A, Kojima R, Sakiyama M, Imataki O, Heike Y, Tanosaki R, Masuo S, Miyakoshi S, Taniguchi S, Tobinai K, Takaue Y: Reduced-intensity stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor in patients with myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:891-900.
- 14) 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 allogeneic stem cell transplantation. *Int J Hematol*, in press.
- 15) Armitage JO, Tobinai K, Hoelzer D, Rummel MJ: Treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma with cladribine as single-agent therapy and in combination with mitoxantrone. *Int J Hematol*, in press.
- 16) Tobinai K, Watanabe T, Jaffe ES: Human T-cell leukemia virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma. In *Non-Hodgkin's Lymphomas*, eds. by Mauch PM, Armitage JO, Harris NL, Coiffier B, Dalla-Favera, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 295-305, 2004.
- 17) Kusumoto S, Kobayashi Y, Tanimoto TE, Hasegawa T, Tanimoto K, Sekiguchi N, Narabayashi M, Watanabe T, Matsuno Y, Tobinai K: t(11;18)-bearing pulmonary MALT lymphoma responding to cladribine. *Int J Hematol*, in press.
- 18) Tobinai K, Hotta T: Clinical trials for malignant lymphoma in Japan. *Jpn J Clin Oncol*, in press.
- 19) 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.
- 20) 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、東京、2003.

- 21) 飛内賢正：悪性リンパ腫の抗体療法。今月の治療 2003;11:551-6.
- 22) 飛内賢正：抗 CD20 抗体。Surgery Frontier 2003;10:197-200.
- 23) 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, 医薬ジャーナル社、大阪、2003.
- 24) 飛内賢正：リツキシマブ導入後の濾胞性リンパ腫治療の変化。Mebio 2003;20:63-9.
- 25) 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.
- 26) 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;21:78-88.
- 27) 飛内賢正：造血器腫瘍：QOL 向上を目指した癌の外来化学療法。pp. 256-261, 垣添忠生監修、Medical Review 社、大阪、2003.
- 28) 飛内賢正：放射性同位元素標識抗 CD20 抗体。血液・免疫・腫瘍 2003;8:251-6.
- 29) 飛内賢正：モノクローナル抗体による悪性リンパ腫治療。日本検査血液学会雑誌 2003;4:277-83.
- 30) 飛内賢正：抗体医薬の現状と展望。Cancer Frontier 2003: 2003;5:80-4.
- 31) 和田 攻、三谷絹子、坂巻 壽、飛内賢正：一般臨床家のための白血病とリンパ腫の最新の診療。Medical Practice 2003;20:1117-32.
- 32) 飛内賢正：抗体医薬。現代医療 2003;35:1599-604.
- 33) 飛内賢正：Radioimmunotherapy: ^{131}I あるいは ^{90}Y を抱合したマウス型抗 CD20 抗体による B 細胞リンパ腫の治療。医学のあゆみ (別冊)：造血器腫瘍の新たな治療戦略、pp. 69-74, 2003, 医歯薬出版、東京。
- 34) 飛内賢正：悪性リンパ腫研究のこの 1 年の進歩。内科 2003;92:1057-66.
- 35) 新津洋司郎、大野竜三、飛内賢正：Round Table Meeting: がん分子標的治療の現況と今後。がん分子標的治療 2003;1:162-70.
- 36) 飛内賢正：抗体療法の効果と問題点：抗 CD20 抗体 (リツキシマブ)。Molecular Medicine 2003;40:1176-81.
- 37) 飛内賢正、堀田知光：JCOG9809 (phase III). 医学のあゆみ 2003;207:566-7.
- 38) 飛内賢正：アイソトープ標識抗体によるリンパ腫治療。血液・腫瘍科 2003;47:228-33.
- 39) 飛内賢正：抗体療法の原理と実際。悪性リンパ腫治療マニュアル (改訂第 2 版)、平野正美、飛内賢正、堀田知光編、pp. 92-96, 南江堂、東京、2003.
- 40) 飛内賢正：予後推測および治療選択に有用な疾患単位の認識。悪性リンパ腫治療マニュアル (改訂第 2 版)、平野正美、飛内賢正、堀田知光編、pp. 47-50, 南江堂、東京、2003.
- 41) 飛内賢正：低悪性度 B リンパ腫(indolent B-lymphoma)治療フローチャート。悪性リンパ腫治療マニュアル (改訂第 2 版)、平野正美、飛内賢正、堀田知光編、pp. 125-129, 南江堂、東京、2003.

- 42) 飛内賢正：低悪性度 B リンパ腫の治療方針。悪性リンパ腫治療マニュアル（改訂第 2 版）、平野正美、飛内賢正、堀田知光編、pp. 121, 南江堂、東京、2003.
- 43) 飛内賢正：造血幹細胞移植療法の適切な施行対象と施行時期。悪性リンパ腫治療マニュアル（改訂第 2 版）、平野正美、飛内賢正、堀田知光編、pp. 265-272, 南江堂、東京、2003.
- 44) 飛内賢正：抗体療法。臨床腫瘍学第 3 版、有吉 寛、上田龍三、西條長宏、峠 哲哉、福岡正博（編）、pp. 286-294, 癌と化学療法社、東京、2003.
- 45) 飛内賢正：非ホジキンリンパ腫。臨床腫瘍学第 3 版、有吉 寛、上田龍三、西條長宏、峠 哲哉、福岡正博（編）、pp. 971-980, 癌と化学療法社、東京、2003.
- 46) 飛内賢正：造血器腫瘍に対する分子標的治療薬：開発の現状と課題。造血器悪性腫瘍治療へのアプローチ。北村幸彦、朝長万左男、金倉 譲（編）、pp. 265-279, 医薬ジャーナル社、大阪、2003.
- 47) 飛内賢正：非ホジキンリンパ腫。今日の治療指針：2004 年版—私はこう治療している。pp. 477-478, 医学書院、東京、2004.
- 48) 飛内賢正：造血器腫瘍に対する抗体療法の現状と将来展望。臨床血液 2004;45:125-31.
- 49) 飛内賢正：悪性リンパ腫の分類。白血病・リンパ腫・骨髄腫：今日の診断と治療。第 3 版。pp. 170-184, 中外医学社、東京、2004.
- 50) 飛内賢正：悪性リンパ腫。『抗癌剤の選び方と使い方』改訂第 3 版。小川一誠編集。南江堂、東京、印刷中。
- 51) 飛内賢正：難治性悪性リンパ腫の RI 標識抗体療法。臨床放射線、印刷中。
- 52) 飛内賢正：単クローン性抗体によるリンパ腫の治療。臨床免疫、印刷中。
- 53) 飛内賢正：抗体療法。悪性リンパ腫のすべて、血液・腫瘍科増刊号、印刷中。
- 54) 飛内賢正：リツキシマブの使い方。臨床医 2003;29:印刷中。
- 55) 飛内賢正：悪性リンパ腫の抗体療法。内科診療 Q&A 第 38 号, 内 38: 304-307, 六法出版、東京、2004.
- 56) 飛内賢正：Aggressive 非ホジキンリンパ腫に対する R-CHOP 療法と CHOP 療法の比較。Key Trial [がん] 悪性リンパ腫 2004, pp. 8-12, 先端医学社、東京、2004.

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) Sekiguchi N, Kobayashi Y, Yokota Y, Watanabe T, Matsuno Y, Tobinai K: Involvement of bcl-6 instead of bcl-2 gene detected by FISH analysis among cases of follicular lymphoma with faint CD10 and/or bcl-2 immunohistochemical staining. Accepted for poster presentation, 45th Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, 2003.
- 9) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Itoh K, Igarashi T, Hotta T, Kinoshita T, Matsuno Y, Ohashi Y: Randomized phase II study of concurrent vs sequential combination of rituximab plus CHOP in untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. General Poster Session, 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004.
- 10) Kinoshita T, Hanyu K, Yuge M, Nagai H, Naoe T, Morishima Y, Itoh K, Hotta T, Enami J, Tobinai K: Quantification of minimal residual disease (MRD) after rituximab with CHOP in indolent B-cell lymphoma: Results of a randomized trial of CHOP combined with concurrent or sequential rituximab.

40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004.

- 11) Ishikura S, Tobinai K, Ohtsu A, Nakamura S, Yoshino T, Takagi T, Tamaki Y, Kinoshita T, Mera K, Yamamoto S, et al.: Japanese multicenter phase II study of CHOP followed by radiotherapy (RT) in stage I-II1, diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the stomach. Poster Discussion, 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004.
- 12) Sekiguchi N, Nishimoto J, Tanimoto K, Ohnishi Y, Watanabe T, Kobayashi Y, Asamura H, Kagami Y, Matsuno Y, Tobinai K: A clinicopathologic study of primary mediastinal large B-cell lymphoma (MLBCL) at a single institution in Japan. 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004.
- 13) Ogura M, Kagami Y, Itoh K, Tobinai K, Chou T, Aikawa K, Ishizuka N, Hotta T, Shimoyama M, and the members of the Lymphoma Study Group of the JCOG (JCOG-LSG): CHOP therapy is inadequate for low-intermediate (L-I) risk patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL): Phase II study of CHOP therapy for low (L) or L-I risk aggressive NHL by Japan Clinical Oncology Group (JCOG) (JCOG9508). 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, New Orleans, 2004.
- 14) Tobinai K: Phase II and pharmacokinetic study of rituximab with eight weekly infusions in relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Hematology Symposium on Aggressive Lymphoma in Tokyo, 2004.
- 15) 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。
- 16) 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。
- 17) 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、口演、2003, 大阪市。
- 18) 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・臨血合同総会ワークショップ、2003, 大阪市、口演発表。
- 19) 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, plenary session.
- 20) 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、口演発表。
- 21) 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、口演発表。
- 22) 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、口演発表。
- 23) 伊藤国明、五十嵐忠彦、渡辺 隆、小椋美知則、森島泰雄、堀田知光、木下朝博、松野吉宏、大橋靖雄、飛内賢正、Rituximab 研究グループ: 未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Rituximab-CHOP 同時投与と連続投与のランダム化第 II 相試験。日血・臨血合同総会、京都、2004。
- 24) 木下朝博、羽生一秀、弓削征彰、永井宏和、直江知樹、森島泰雄、伊藤国明、堀田知光、榎並淳平、飛内賢正、Rituximab 研究グループ: 未治療低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する Rituximab-CHOP 同時投与と連続投与のランダム化第 II 相試験における MRD の定量的評価。日血・臨血合同総会、京都、2004。
- 25) 小椋美知則、鏡味良豊、伊藤国明、飛内賢正、張高明、相川啓子、石塚直樹、福田治彦、堀田知光、下山正徳、JCOG リンパ腫グループ (JCOG-LSG): Low (L), low-intermediate (LI) risk 群の aggressive NHL に対する CHOP 療法の臨床第 II 相試験 (JCOG 9508)。日血・臨血合同総会、京都、2004。
- 26) 溝呂木ふみ、飛内賢正、廣瀬優子、佐野雅之、中田匡信、谷脇雅史、河野文夫、魚住公治、下山正徳、堀田知光: 高齢者進行期 NHL に対する VEPA/FEPP 療法の多施設共同第 II 相試験 (JCOG9203): 最終解析報告。日血・臨血合同総会、京都、2004。
- 27) 楠本 茂、森 慎一郎、野坂生郷、片山雄太、大西 康、白淵規子、岸 友紀子、村重直子、田野崎隆二、上 昌広、平家勇司、渡辺 隆、飛内賢正、高上洋一: 急性骨髄性白血病に対し、2 回の臍帯血移植施行後に $\gamma\delta$ 型 LGL 白血病を発症した 1 例。日血・臨血合同総会、京都、2004。
- 28) 飛内賢正: 遺伝子治療・細胞治療・分子標的治療の現状と展開: 6. 分子標的治療—抗体医薬。第 13 回日本癌病態治療研究会シンポジウム、幕張、2004。
- 29) 関口直宏、西本潤子、谷本一樹、楠本 茂、大西 康、渡辺 隆、小林幸夫、浅村尚生、加賀美芳和、松野吉宏、飛内賢正: Primary mediastinal large B-cell lymphoma (Med-DLBCL) 28 例の臨床的検討。第 44 回日本リンパ網内系学会、示説発表、京都、2004。
- 30) 楠本 茂、小林幸夫、谷本哲也、長谷川達朗、横田由希子、谷本一樹、関口直宏、奈良林 至、渡辺 隆、松野吉宏、飛内賢正: 白血化と骨髄浸潤をきたし、cladribine が奏効した t(11;18)陽性の肺 MALT リンパ腫。第 44 回日本リンパ網内系学会、示説発表、京都、2004。

- 31) 飛内賢正：造血器腫瘍の抗体療法：現状の到達点と将来展望。第 63 回日本癌学会総会シンポジウム「新時代のがん抗体療法」、福岡、2004.
- 32) 伊藤國明、渡辺 隆、五十嵐忠彦、白渕規子、中田匡信、関口直宏、楠本 茂、谷本一樹、小林幸夫、芹生 卓、飛内賢正：Indolent B 細胞性リンパ腫(B-NHL)に対する免疫放射線療法 90Y-ibritumomab tiuxetan (Y2B8)の第 I 相試験。第 63 回日本癌学会総会、福岡、2004.
- 33) 関口直宏、小林幸夫、飛内賢正ほか：FISH 法による濾胞性リンパ腫の BCL-2 遺伝子、BCL-6 遺伝子再構成の検討。第 63 回日本癌学会総会、福岡、2004.
- 34) 飛内賢正：RI 標識抗体による悪性リンパ腫の治療。第 44 回日本核医学会総会ランチョンセミナー、京都、2004.
- 35) 飛内賢正：B 細胞リンパ腫の RI 標識抗 CD20 抗体療法。第 44 回日本核医学会総会ファイアサイドシンポジウム 3「アイソトープ治療の将来を語る」、京都、2004.
- 36) 飛内賢正：RI 標識モノクローナル抗体を用いた治療。第 40 回日本医学放射線学会秋季臨床大会。シンポジウム 3「分子医学の放射線治療への寄与」、東京、2004.

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 細胞リンパ腫に対するキメラ型抗 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、プロトコル検討小委員会、モニタリング検討小委員会を開催し、「JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫マニュアル」を作成して臨床試験の精度向上に寄与した。またグループ内でのプロトコル研究を推進するためにグループデータセンターを担当した。

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 B 細胞リンパ腫に対して生存率をエンドポイントとするランダム化比較試験によってより有効な治療法を検討し、当該疾患に対する標準的治療法を確立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)運営の統括と臨床試験の精度管理を担当し、グループ臨床研究の質の向上を図る。

B. 研究方法

- 1) プロトコルの作成：新規臨床試験プロトコルは JCOG-LSG のプロトコル検討小委員会において提案され、合意されたプロトコルコンセプトはグループ代表者の承認の下に JCOG 臨床試験審査委員会と JCOG 運営委員会に提出され、審査・承認を得る。
- 2) 承認後、JCOG Protocol Review Committee の援助とグループ内での検討を経てプロトコルを完成する。完成したプロトコルは JCOG 臨床試験審査委員会に提出し、審査承認を受

ける。

- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) データセンターによって作成される 6 ヶ月毎の定期モニタリングレポートに基づき、グループのモニタリングレポート検討委員会において進捗状況、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) JCOG0203-MF 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。2002 年 10 月 12 日のグループ班会議で start-up meeting を行い、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 8 月までの登録状況は 66 例で予定集積を上回った。