

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 飛内賢正

国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 部長

平成18（2006）年 4月 10日

目 次

I. 総括研究報告書

難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究

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	-----	18
------	-------	----

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	-----	22
------	-------	----

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	-----	25
------	-------	----

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	-----	29
------	-------	----

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

【報告書区分】総括

厚生労働科学研究費補助金 総括・分担研究報告書

【研究分野名】平成 17 年度 疾病・障害対策研究分野

【研究事業名】がん臨床研究

【研究課題名】難治性悪性リンパ腫の治療に関する研究

【文献番号】200400507A

主任研究者 飛内賢正 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 部長

研究要旨

本研究の目的は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、キメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブと standard CHOP 療法併用を対照群 (R・S-CHOP) 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効果増強が期待されるリツキシマブと biweekly CHOP 療法併用群 (R・Bi-CHOP) とのランダム化第 II/III 相試験を施行し、新たな標準治療確立をめざすことである。

a) 本年度は 79 例 (月平均 : 約 6.6 例) を登録し、2006 年 3 月 31 日現在の総登録症例数は 235 例 (新たに設定した目標症例数 : 300 例の 78%) に達した。

b) 第 II 相部分の登録症例について、複数回にわたって、放射線診断専門医のパネルによる CT 画像の効果中央判定会を開催し、第 II 相部分の完全奏効割合を確定した。

c) JCOG データセンターが作成した第 II 相部分の中間解析レポートに基づいて、試験継続の妥当性に関して JCOG 効果・安全性評価委員会(DSMC)による審査を受け、2005 年 8 月 3 日付けで第 III 相部分への移行が承認された。

d) 予定症例登録期間 4 年の 3/4 の 3 年で目標の 200 例に到達見込みであることを踏まえて、primary endpoint である無増悪生存期間のより小さな差を検出できる設定にすべく、目標症例数を 300 例に増やすことの妥当性を JCOG-DSMC に諮問し、プロトコール改正が承認。

e) 1 例の治療関連白血病を除いて重大な有害事象は発生していない。病理中央診断、抗腫瘍効果の中央判定、臨床データのモニタリングなどにより、臨床試験の質を確保し、慎重かつ積極的に研究を進めていく予定。

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 第一領域外来部 部長 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中央病院 血液細胞療法部 部長／副院長 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 第一内科 助教授 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 第二内科 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 副院長 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、他分野を専門とする臨床腫瘍医、統計学者、データマネージャーが参加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、プロトコル細部を改訂し、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) 2004 年 1 月 7 日に効果判定に関する case report form (CRF) を改訂した。
- 14) 平成 17 年度は 79 例（月平均：約 6.6 例）を登録し、2006 年 3 月 31 日現在の総登録症例数は 235 例（新たに設定した目標症例数：300 例の 78%）に達している。
- 15) 第 II 相部分登録症例について、複数回にわたって、放射線診断専門医のパネルによる、CT 画像の効果中央判定会を開催し、第 II 相部分の完全奏効割合を確定した。
- 16) JCOG データセンターが作成した第 II 相部分の中間解析レポートに基づいて、試験継続の妥当性に関して JCOG 効果安全性評価委員会による審査を受け、2005 年 8 月 3 日付けで第 III 相部分への移行が承認された。
- 17) 症例登録が順調に進み、予定登録期間 4 年の 3/4 の 3 年で目標の 200 例に到達見込みであることを踏まえて、primary endpoint である無増悪生存期間のより小さな差を検出できる設定にすべく、目標症例数を 300 例に増やすことの妥当性を JCOG 効果安全性評価委員会に諮問し、2005 年 9 月 20 日付けで、プロトコル改正が承認された。
- 18) 1 例の治療関連白血病を除いて重大な有害事象は発生していない。病理中央診断、抗腫瘍効果の中央判定、臨床データのモニタリングなどにより、臨床試験の質を確保し、慎重かつ積極的に研究を進めていく予定。

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患者を登録する。
- 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患者。
- (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患者。
- (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患者。
- (7) 緑内障の既往のない患者。
- (8) 十分な骨髄・肝・腎・心・肺機能を有する患者。
- (9) リツキシマブ の第 1 回目投与時に入院可能な患者。
- (10) 文書による同意が得られた患者。

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

以上が、本臨床試験開始当初の治療スケジュールであるが、後述するように、リツキシマブの用法・用量の拡大承認に伴い、第 III 相部分からは、リツキシマブを全 6 コースの day 1 に計 6 回投与する形に、治療スケジュールを変更した。

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)。

以上が本臨床試験開始時点での予定登録症例数であるが、保険適応内で投与可能なリツキシマブの回数が従来の 4 回から 8 回まで増えたことに伴い、本試験でのリツキシマブの投与回数を全コース投与の計 6 回とし、第Ⅱ相試験部分の対象症例をプロトコル改訂までの登録例 73 例と変更した。

[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。

以上が本臨床試験開始時点での予定登録症例数であるが、症例登録が順調に進み、予定全登録期間 4 年の 3/4 の 3 年で目標の 200 例に到達見込みであることを踏まえて、primary endpoint である無増悪生存期間のより小さな差を検出できる設定にすべく、目標症例数を 300 例に増やすことの妥当性を JCOG 効果安全性評価委員会に諮問し、2005 年 9 月 20 日付けで、プロトコル改正が承認された。

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患者では、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しばしば選択されてきた。標準治療は上記のいずれとも認識されていない。

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、それらの新規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、従来の抗がん剤と作用機作が全く異なり、他の抗がん剤と非交叉耐性である。リツキシマブは、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検討す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 療法の併用療法の奏効割合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 細胞リンパ腫患者に対する リツキシマブ と CHOP 療法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しか否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患者を対象に 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、患者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 療法の併用療法

進行期低悪性度 B 細胞リンパ腫患者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、JCOG リンパ腫グループによるランダム化第 II 相試験

(JCOG9505)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レジメンとして選択された。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と判断されるリツキシマブと CHOP 療法の併用療法 (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 療法とリツキシマブを併用する併用療法 (R・Bi-CHOP)を試験治療群として採択する形のランダム化第 II/III 相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 療法の標準的な施行回数は 6-8 コースである。米国で行われたリツキシマブと CHOP 療法の併用療法 では 6 コースが採用されたが、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、短い治療期間のほうが実地臨床実証的である。これら 2 点を考慮し、CHOP 療法のコース数は 6 コースとした。

6) リツキシマブ投与のタイミング

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。これらに基づき、CHOP 療法の 2 日前にリツキシマブを投与する併用レジメンを採択した。

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（2006 年 3 月 31 日現在で 235 例 [新たに設定した目標症例数：300 例の 78%]）は目標を上回っている。1 例の治療関連白血病を除いて重大な有害事象は発生していない。病理中央診断、抗腫瘍効果の中央判定、臨床データのモニタリングなどにより、臨床試験の質を確保し、慎重かつ積極的に研究を進めていく予定である。

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) Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, Goto S, Kami M, Yoshioka S, Uchida T, Kishi K, Tanaka Y, Kohno A, Kasai M, Higuchi M, Kasai M, Mori SI, Fukuda T, Izutsu K, Sao H, Ishikawa T, Ichinohe T, Takeuchi K, Tajima K, Tanosaki R, Harada M, Taniguchi S, Tobinai K, Hotta T, Takaue Y: Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan. Blood 2006 Mar 7; [Epub ahead of print].
- 2) Ogura M, Morishima Y, Kagami Y, Watanabe T, Itoh K, Igarashi T, Hotta T, Kinoshita T, Ohashi Y, Mori S, Terauchi T, Tobinai K: Randomized phase II study of concurrent and sequential rituximab and CHOP chemotherapy in untreated indolent B-cell lymphoma. Cancer Sci 2006;97:305-12.
- 3) Morita Y, Heike Y, Hosokawa M, Miura O, Nakatsuka S, Ebisawa M, Kami M, Mori S, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y: Monitoring of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Int J Cancer, in press.
- 4) Mizoroki F, Hirose Y, Sano M, Fukuda H, Tobinai K, Nakata M, Taniwaki M, Kawano F, Uozumi K, Sawada K, Fukuhara S, Nasu K, Ohno Y, Toki H, Togawa A, Kikuchi M, Hotta T, Shimoyama M; Japan Clinical Oncology Group-Lymphoma Study

- Group (JCOG-LSG): A phase II study of VEPA/FEPP chemotherapy for aggressive lymphoma in elderly patients: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG9203. *Int J Hematol* 2006;83:55-62.
- 5) Nishida H, Yoshimizu N, Ueno H, Kato T, Park JW, Ikeda Y, Tobinai K, Yano T: Ph-positive acute lymphoblastic leukemia after long-term remission of Ph-positive acute myeloid leukemia. *Leuk Res*, in press.
 - 6) Yoshino T, Nakamura S, Matsuno Y, Ochiai A, Yokoi T, Kitadai Y, Suzumiya J, Tobinai K, Kobayashi Y, Oda I, Mera K, Ohtsu A, Ishikura S: Epstein-Barr virus involvement is a predictive factor for the resistance to chemoradiotherapy of gastric diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 2006;97:163-6.
 - 7) Watanabe T, Terui S, Itoh K, Terauchi T, Igarashi T, Usubuchi N, Nakata M, Nawano S, Sekiguchi N, Kusumoto S, Tanimoto K, Kobayashi Y, Endo K, Seriu T, Hayashi M, Tobinai K: Phase I study of radioimmunotherapy with an anti-CD20 murine radioimmunoconjugate ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan in relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci* 2005;96:903-10.
 - 8) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Ogawa Y, Ishizawa K, Minami H, Utsunomiya A, Taniwaki M, Terauchi T, Nawano S, Matsusako M, Matsuno Y, Nakamura S, Mori S, Ohashi Y, Hayashi M, Seriu T, Hotta T: Phase II study of oral fludarabine phosphate in relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:174-80.
 - 9) Ogawa Y, Hotta T, Tobinai K, Watanabe T, 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. *Ann Oncol* 2006;17:330-3.
 - 10) Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, Sekiguchi N, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Kobayashi Y, Kagami Y, Maeshima A, Matsuno Y, Tobinai K: Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17:135-40.
 - 11) Sekiguchi N, Watanabe T, Kobayashi Y, Inokuchi C, Kim SW, Yokota Y, Tanimoto K, Matsuno Y, Tobinai K: The application of molecular analyses for primary granulocytic sarcoma with a specific chromosomal translocation. *Int J Hematol* 2005;82:210-4.
 - 12) Kusumoto S, Kobayashi Y, Sekiguchi N, Tanimoto K, Onishi Y, Yokota Y, Watanabe T, Maeshima AM, Ishida T, Inagaki H, Matsuno Y, Ueda R, Tobinai K: Diffuse large B-cell lymphoma with extra Bcl-2 gene signals detected by FISH analysis is associated with a "non-germinal center phenotype". *Am J Surg Pathol* 2005;29:1067-73.

- 13) Ishikura S, Tobinai K, Ohtsu A, Nakamura S, Yoshino T, Oda I, Takagi T, Mera K, Kagami Y, Itoh K, Tamaki Y, Suzumiya J, Taniwaki M, Yamamoto S: Japanese multicenter phase II study of CHOP followed by radiotherapy in stage I-II, diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. *Cancer Sci* 2005;96:349-52.
- 14) Sekiguchi N, Kobayashi Y, Yokota Y, Kusumoto S, Tanimoto K, Watanabe T, Matsuno Y, Tobinai K: Follicular lymphoma subgrouping by fluorescence in situ hybridization analysis. *Cancer Sci* 2005;96:77-82.
- 15) Kouno T, Watanabe T, Umeda T, Beppu Y, Kojima R, Sungwon K, Kobayashi Y, Tobinai K, Hasegawa T, Matsuno Y: CD56-positive small round cell tumor: osseous plasmacytoma manifested in osteolytic tumors of the iliac bone and femora. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:90-3.
- 16) Imai Y, Chou T, Tobinai K, Tanosaki R, Morishima Y, Ogura M, Shimazaki C, Taniwaki M, Hiraoka A, Tanimoto M, Koike T, Kogawa K, Hirai H, Yoshida T, Tamura K, Kishi K, Hotta T, CliniMACS Study Group: Isolation and transplantation of highly purified autologous peripheral CD34+ progenitor cells: purging efficacy, hematopoietic reconstitution in non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of Japanese phase II study. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:479-87.
- 17) 飛内賢正 : プロテアソーム阻害剤 bortezomib (PS-341). *がん分子標的治療* 2005;3:33-7.
- 18) 飛内賢正 : 内科診療の controversy: 濾胞性リンパ腫に対する watch & wait または 積極治療 : 積極治療の立場から. *内科* 2005;95:367-72.
- 19) 飛内賢正 : 抗体療法の現状と今後の展開 : 抗体医薬の将来は? 第 5 土曜特集「悪性リンパ腫 up-to-date: 混沌よりあらたなエビデンスを求めて」、金倉 謙編、医学のあゆみ 2005;212:377-81.
- 20) 飛内賢正 : 放射性同位元素標識抗 CD20 抗体. *血液・腫瘍科* 2005;50:59-67.
- 21) 飛内賢正 : 『がん治療における分子標的薬』: リツキシマブ (リツキサン) について教えて下さい. *薬局* 2005;56:1766-9.
- 22) 飛内賢正 : キメラ型抗 CD20 抗体(Rituximab: リツキサン, Rituxan, Mabthera), ⁹⁰Y 標識抗 CD20 抗体(Ibritumomab tiuxetan: Zevalin), ¹³¹I 標識抗 CD20 抗体 (Tositumomab: Bexxar). *分子標的治療薬*、元吉和夫、大野竜三編、pp. 167-174, メディカルレビュー社、東京、2005.
- 23) 飛内賢正 : 非ホジキンリンパ腫に対する分子標的治療. *血液疾患---state of arts Ver. 3. 医学のあゆみ (別冊)* 2005;449-54.
- 24) 飛内賢正 : Evidence に基づく rituximab 療法. *総合臨床* 2005;54:1818-22.
- 25) 飛内賢正 : リンパ腫の分子標的治療. *がん分子標的治療* 2005;3:220-7.
- 26) 飛内賢正 : 臨床での分子標的治療薬剤の効果と今後の課題 : リツキシマブ。癌治

療と宿主 2005;17:257-61.

- 27) 飛内賢正：V. 興味ある分子標的治療薬、化学療法薬：7. ボルテゾミブ。「がん化学療法 Update」、西條長宏、鶴尾 隆編、pp. 165-168, 中外医学社、東京、2005.
- 28) 飛内賢正：抗体療法の進歩。臨床医 2005;31:1958-60.
- 29) 飛内賢正：悪性リンパ腫の疾患特異的治療。癌の臨床 2005;51:811-9.
- 30) 飛内賢正：B 細胞リンパ腫の抗 CD20 抗体療法(rituximab). Medical Science Digest 2005;31:508-11.
- 31) 飛内賢正：モノクローナル抗体。臨床腫瘍内科学入門、金倉 譲編、pp. 67-70, 永井書店、大阪, 2995.
- 32) 飛内賢正：抗体療法の進歩。癌治療の新たな試み：新編 III、西條長宏編、医薬ジャーナル社、大阪、pp. 425-38, 2005.
- 33) 飛内賢正：B 細胞リンパ腫の RI 標識抗体療法：未治療濾胞性リンパ腫に対する ¹³¹I-Tositumomab の臨床効果。Annual Review 血液 2006, pp. 148-155, 中外医学社、東京、2006.
- 34) 福岡正博、大津 敦、戸井雅和、飛内賢正：Round Table Meeting 「抗体を用いた分子標的治療」。がん分子標的治療 2006;4:85-95.
- 35) 飛内賢正：悪性リンパ腫の抗体療法。Biotherapy 2006;20:123-31.

2. 学会発表

- 1) Onishi Y, Mori S, Kusumoto S, Sugimoto K, Akahane D, Kim S, Heike Y, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y: Conditioning with fludarabine and busulfan combined with 4 Gy of total body irradiation for unrelated bone marrow transplantation. Poster presentation in EBMT 2005, Prague, Czech, 2005.
- 2) Morita Y, Heike Y, Hosokawa M, Tanosaki R, Mori S, Kim S, Kami M, Miura O, Tobinai K, Takaue Y: Evaluation of cytomegalovirus-specific cytotoxic T-lymphocytes in patients with HLA-A*02 or HLA-A*24 phenotypes undergoing haematopoietic stem cell transplantation. Oral presentation in EBMT 2005, Prague, Czech, 2005.
- 3) Tobinai K: Japanese multicenter trials of rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. In ASCO-JSMO Joint Symposium X Clinical Evaluation of Molecular Target Agents in Malignancies, Yokohama, 2005.
- 4) Tobinai K: Clinicopathologic features of peripheral T-cell lymphoma in Japan. Workshop on T-cell lymphoma, 9th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 2005.
- 5) Tobinai K: Lymphoma of the head and neck region. Meet the Professor, 9th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland, 2005.
- 6) Tobinai K, Liang R: Clinical Case Conference on T-cell and NK cell lymphomas in Asia.

2005-Pan Pacific Lymphoma Conference, Kauai, 2005.

- 7) Tanimoto K, Kaneko A, Suzuki S, Sekiguchi N, Maruyama D, Watanabe T, Kobayashi Y, Kagami Y, Matsuno Y, Tobinai K: Long-term follow up results of no initial therapy for extranodal marginal zone B-cell lymphoma in the ocular adnexal. Poster presentation in the 2005 Pan Pacific Lymphoma Conference.
- 8) Maruyama D, Watanabe T, Kobayashi Y, Kim S-W, Tanimoto K, Makimoto A, Kagami Y, Terauchi R, Beppu Y, Matsuno Y, Tobinai K: Primary lymphoma of the bone: a single-institution experience involving 28 patients. Poster presentation in the 2005 Pan Pacific Lymphoma Conference.
- 9) Yamaguchi M, Oguchi M, Tobinai K, Maseki N, Suzuki T, Masaki Y, Nakata M, Hata H, Usui N, Wasada I, Kagami Y, Nakamura S, Hotta T, Oshimi K for the Japan Clinical Oncology Group - Lymphoma Study Group (JCOG-LSG): Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for newly-diagnosed, localized nasal NK/T-cell lymphoma: Results of a phase I portion of JCOG0211-DI. Poster presentation, American Society of Hematology, Atlanta, 2005.
- 10) Tanimoto K, Sekiguchi N, Yokota Y, Kaneko A, Suzuki S, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Maeshima A, Matsuno Y, Tobinai K, Kobayashi Y: A distinct entity of ocular adnexal MALT lymphoma with trisomy 18. Poster presentation in American Society of Hematology, Atlanta, 2005.
- 11) Tanosaki R, Nosaka K, Mineishi S, Mori S, Kim S-W, Kami M, Kannagi M, Sonoda S, Okamura J, Fukuda T, Tobinai K, Takaue Y: Long-term durable remission with decreased HTLV-I proviral load after reduced-intensity stem cell transplantation (RIST) using fludarabine and busulfan in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL). Poster presentation in American Society of Hematology, Atlanta, 2005.
- 12) Usui E, Fukuda T, Kato R, Yamasaki S, Maruyama D, Morita Y, Kim S-W, Mori S, Tanosaki R, Tajima K, Heike Y, Makimoto A, Tobinai K, Takaue Y: Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of hematologic malignancies. Poster presentation, American Society of Hematology, Atlanta, 2005.
- 13) Kato R, Fukuda T, Usui E, Yamasaki S, Maruyama D, Morita Y, Kim S-W, Mori S, Tanosaki R, Tajima K, Heike Y, Makimoto A, Tobinai K, Takaue Y: Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index to predict non-relapse mortality and survival after allografting. Poster presentation, American Society of Hematology, Atlanta, 2005.
- 18) Maruyama D, Fukuda T, Kato R, Yamasaki S, Usui E, Morita Y, Kim S-W, Mori S, Tanosaki R, Tajima K, Heike Y, Makimoto A, Tobinai K, Takaue Y: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of hematologic malignancies not in

remission: the anti-tumor effect of reduced-intensity conditioning is comparable to that of conventional myeloablative conditioning. Poster presentation, American Society of Hematology, Atlanta, 2005.

- 19) Tsukasaki K, Fukushima T, Utsunomiya A, Ikeda S, Masuda M, Tobinai K, Fukuda H, Shimoyama M, Tomonaga M, Hotta T and members of the Lymphoma Study Group (LSG) of JCOG: Phase III study of VCAP-AMP-VECP vs. biweekly CHOP in aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATLL): Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9801. Oral presentation in the American Society of Hematology, Atlanta, 2005.
- 20) Morita Y, Heike Y, Kawakami M, Miura O, Mori S, Tanosaki R, Fukuda T, Kim S-W, Tobinai K, Takaue Y: Monitoring of WT1-specific cytotoxic T lymphocytes (CTL) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (SCT). Oral presentation in EBMT, Hamburg, 2006.
- 21) 飛内賢正：悪性リンパ腫の疾患特異的治療。第 19 回冬季札幌がんセミナー、2005.
- 22) 目良清美、石倉 聡、飛内賢正、大津 敦、中村栄男、吉野 正、高木敏之、玉木義雄、木下 平、山本精一郎：限局期胃 aggressive リンパ腫に対する非外科的治療：多施設共同 prospective study. 第 3 回日本臨床腫瘍学会総会、横浜、2005.
- 23) 飛内賢正：悪性リンパ腫の抗体療法。第 102 回日本内科学会講演会シンポジウム「悪性腫瘍に対する分子標的治療法」、2005 年 4 月、大阪。
- 24) 小椋美知則、竹山邦彦、木下朝博、笠井正晴、大西一功、吉野 正、下山正徳、堀田知光、飛内賢正：高 risk 群、初発進行期 aggressive NHL への auto-HSCT 併用大量化学療法の多施設共同第 II 相試験(JCOG9506)。日血・臨血合同総会、ワークショップ、横浜、2005
- 25) 小川吉明、飛内賢正、渡辺 隆、森島泰雄、小椋美知則、伊藤國明、南 博信、石澤賢一、林 正樹、堀田 知光：再発・再燃低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する経口リン酸フルダラピンの多施設共同第 II 相試験。日血・臨血合同総会、plenary session, 横浜、2005
- 26) 谷本一樹、金子明博、鈴木茂伸、関口直宏、渡辺 隆、小林幸夫、加賀美芳和、前島亜紀子、松野吉宏、飛内賢正：無治療経過観察を行った眼付属器 MALT リンパ腫 36 例の臨床的検討。日血臨血合同総会、ワークショップ、横浜、2005.
- 27) 関口直宏、小林幸夫、楠本 茂、谷本一樹、大西 康、横田由希子、金 成元、渡辺 隆、前島亜紀子、石田高司、稲垣宏、松野吉宏、上田龍三、飛内賢正：DLBCL の” GCB-type” と” non GCB-type” における Bcl2 蛋白発現と染色体・遺伝子異常。日血臨血合同総会、横浜、2005.
- 28) 丸山 大、小林幸夫、大原房子、谷本一樹、山崎 聡、関口直弘、中野篤也、佐戸由紀子、金 成元、渡辺 隆、前島亜希子、松野吉宏、飛内賢正：Cladribine が奏効し、染色体異常を認めた typical Hairy Cell Leukemia の 1 例。日血臨血合同総会、示説発表、

横浜、2005.

- 29) 大原房子、小林幸夫、杉本恭子、山崎 聡、丸山 大、谷本一樹、金 成元、渡辺 隆、飛内賢正: 激しい腹痛と SIADH を主徴とする内臓播種性 VZV 感染症を合併した DLBCL. 日血臨血合同総会、示説発表、横浜、2005.
- 30) 宇都宮 與、塚崎邦弘、福島卓也、池田柊一、増田昌人、河野文夫、田村和夫、飛内賢正、福田治彦、下山正徳、堀田知光、朝長万左男: aggressive ATLL に対する VCAP-AMP-VECP 療法と biweekly CHOP 療法のランダム化第 III 相比較試験: JCOG9801. 日血臨血合同総会、ワークショップ、横浜、2005.
- 31) 吉場史朗、堀田知光、飛内賢正、松田 信、森島泰雄、別所正美、内藤健助、土橋史明、三谷絹子、竹内 仁、宮脇修一、直江知樹、薄井紀子、大野竜三: 急性骨髄性白血病(AML)に対する CMA-676 の有効性と安全性の評価: 第 II 相臨床試験の報告。日血臨血合同総会、横浜、2005.
- 32) 菅 規久子、西田浩子、朴 載源、上野博則、藤田あゆみ、吉水夏子、加藤貴康、飛内賢正、矢野尊啓: Ph 陽性急性骨髄性白血病にて発症し、12 年の寛解を経て Ph 陽性急性リンパ性白血病で再発した一例。日血臨血合同総会、横浜、2005.
- 33) 田野崎隆二、森慎一郎、金成元、上昌広、福田隆浩、飛内賢正、高上洋一: 成人 T 細胞白血病リンパ腫 13 例に対する減量前処置法による同種造血幹細胞移植の検討 (単施設の成績)。日血臨血合同総会、横浜、2005
- 34) 飛内賢正: RI 標識抗体による B 細胞リンパ腫の治療(Radioimmunotherapy of B-cell lymphoma). 合同シンポジウム 1. 「抗体療法」。日血臨血合同総会、横浜、2005.
- 35) 谷本一樹、小林幸夫、関口直宏、横田由希子、渡辺 隆、金子明博、鈴木茂伸、松野吉宏、飛内賢正: 組織 FISH 法による眼付属器 MALT リンパ腫の染色体異常と病態の解析。日本癌学会総会、ワークショップ、札幌、2005.
- 36) 小椋美知則、飛内賢正、渡辺 隆、伊藤國明、石澤賢一、森島泰雄、: 再発、治療抵抗性低悪性度非ホジキンリンパ腫に対する Consensus IFN (YM643) の第 I/II 相試験。日本癌学会総会、ワークショップ、札幌、2005.
- 37) 平家勇治、森田百合子、細川麻美、森 慎一郎、金 成元、福田隆浩、田野崎隆二、飛内賢正、三浦 修、若杉 尋、高上洋一: 同種造血幹細胞移植後の腫瘍抗原特異的免疫回復解析。日本癌学会総会、ワークショップ、札幌、2005.
- 38) 飛内賢正: シンポジウム S-25: 「抗体療法の現状と今後」: Introduction. 日本癌学会総会、札幌、2005.
- 39) 飛内賢正: シンポジウム S-25: 「抗体療法の現状と今後」: B 細胞リンパ腫の抗体療法における最近の進展。日本癌学会総会、札幌、2005.
- 40) 村山佳予子、五十嵐忠彦、小島 勝、飛内賢正: Rituximab 治療により late infusion reaction を呈した splenic marginal zone lymphoma. 日本臨床腫瘍学会、大阪、2006.
- 41) 谷本一樹、金子明博、鈴木茂伸、関口直宏、渡辺 隆、小林幸夫、加賀美芳和、前島

亜希子、松野吉宏、飛内賢正：眼付属器 MALT リンパ腫患者における診断後即時治療群と無治療経過観察群の後方視的比較検討。日本臨床腫瘍学会、Poster Discussion, 大阪、2006

- 42) 田野崎隆二、楠本 茂、金 成元、丸山 大、森田百合子、森 慎一郎、福田隆浩、高上洋一、飛内賢正：難治性悪性リンパ腫に対する「自己＋血縁骨髄非破壊的移植 (RIST、ミニ移植)」療法の第Ⅰ相試験。日本造血細胞移植学会、ワークショップ WS12-7, 2006, 東京。
- 43) 丸山 大、福田隆浩、加藤るり、山崎 聡、臼井英治、森田百合子、大原房子、横山和明、金 成元、森慎一郎、田野崎隆二、田島絹子、平家勇司、牧本 敦、飛内賢正、高上洋一：非寛解期造血器腫瘍に対する同種造血幹細胞移植：RIST とフル移植との比較。日本造血細胞移植学会、2006, 東京。
- 44) 山崎 聡、福田 隆浩、加藤るり、丸山 大、臼井英治、金 成元、森 慎一郎、平家勇司、高上 洋一、飛内賢正、田野崎 隆二：HLA 一致血縁および非血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植後の感染症・非再発死亡に関する検討。日本造血細胞移植学会、2006, 東京。
- 45) 臼井英治、福田隆浩、丸山 大、加藤るり、山崎 聡、森田百合子、大原房子、横山和明、金 成元、森 慎一郎、田島絹子、平家勇司、牧本 敦、高上洋一、飛内賢正、田野崎隆二：同種造血幹細胞移植(allo-HCT)後の graft-versus-leukemia(GVL)効果： 315 名における多変量解析結果。日本造血細胞移植学会、ワークショップ WS8-6, 2006, 東京。
- 46) 加藤るり、福田隆浩、丸山 大、山崎 聡、臼井英治、森田百合子、大原房子、横山和明、金 成元、森 慎一郎、田島絹子、平家勇司、牧本 敦、高上洋一、飛内賢正、田野崎隆二：同種造血幹細胞移植 (HCT) 前の Comorbidity index (HCT-CI)は同種移植後の予後を予測する。日本造血細胞移植学会、ワークショップ WS-11-6, 2006, 東京。
- 47) 大原房子、加藤るり、福田隆浩、丸山 大、臼井英治、山崎 聡、森田百合子、横山和明、金 成元、森慎一郎、平家勇司、牧本 敦、高上洋一、飛内賢正、田野崎隆二：同種造血幹細胞移植による急性骨髄性白血病患者の治療成績： 120 症例の後方視的研究。日本造血細胞移植学会、ワークショップ WS11-1, 2006, 東京。
- 48) 森田百合子、平家勇司、河上麻美、森 慎一郎、田野崎隆二、福田隆浩、金 成元、臼井英治、加藤るり、丸山 大、飛内賢正、高上洋一：造血幹細胞移植後の腫瘍抗原特異的 CTL の解析。日本造血細胞移植学会、ワークショップ WS5-6, 2006, 東京。
- 49) 小口正彦、加賀美芳和、石倉 聡、二瓶圭二、伊藤芳則、今井 敦、山口素子、飛内賢正、植田いずみ、堀田知光、押味和夫：鼻 NK/T 細胞リンパ腫に対する RT-DeVIC 療法：臨床試験 JCOG-0211 における放射線治療の品質保証。第 30 回日本頭頸部癌学会、示説発表、2006

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。