

200824047A

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の
最適化による新たな標準的治療の確立

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀田 知 光
(国立病院機構名古屋医療センター)

平成21(2009)年3月

厚生労働科学研究費補助金
(がん臨床研究事業)

平成20年度 総括・分担研究報告書

目 次

総括研究報告

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立	研究代表者	堀田 知光……………	1
--	-------	------------	---

分担研究報告

1. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究		飛内 賢正……………	9
2. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究		伊藤 國明……………	18
3. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究		柵木 信男……………	22
4. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究		谷脇 雅史……………	24
5. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立(臨床試験の実施)		鈴木 孝世……………	27
6. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究		石澤 賢一……………	30
7. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究		木下 朝博……………	33
8. 悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究		大間知 謙……………	40

研究成果の刊行に関する一覧表		……………	43
----------------	--	-------	----

研究成果の刊行物・別刷		……………	47
-------------	--	-------	----

総括研究報告

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立

研究代表者：堀田 知光 (国立病院機構名古屋医療センター 院長)

研究要旨：進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に対するキメラ型抗CD20抗体リツキシマブ(R)-CHOP療法のRの併用スケジュールの最適化を図り、治癒率およびQOLの高い免疫化学療法を確立することを目的とする。現在の標準治療である8コースのCHOP療法の各コースにリツキシマブを計8回投与する方法(R-CHOP療法群)を対照に、CHOP療法開始からリツキシマブを週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験(JCOG0601)を計画した。臨床試験実施計画書はJCOG臨床試験審査委員会の承認後の2007年12月4日に登録を開始した。2008年7月に全施設のIRB承認となったが、症例集積ペースが予定を下回っていたため、適格規準を含めプロトコール改正の作業中である。
低悪性度B細胞リンパ腫に対するR-CHOP療法のランダム化第II/III相試験(JCOG0203)の追跡も合わせて実施している。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属 研究機関における職名

飛内賢正・国立がんセンター中央病院 部長
伊藤國明・国立がんセンター東病院 医長
柵木信男・埼玉県がんセンター 部長
谷脇雅史・京都府立医科大学 教授
鈴木孝世・滋賀県立成人病センター 副院長
石澤賢一・東北大学病院 助教
木下朝博・名古屋大学大学院 准教授
大間知謙・東海大学医学部 助教

A. 研究目的

本研究の目的は、悪性リンパ腫に対して近年臨床に導入された分子標的治療薬である抗体医薬品と化学療法薬を用いて、より治癒率の高い治療法を確立して、当該患者の生命予後と生活の質を改善することにある。

未治療進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(Diffuse large B-cell Lymphoma, DLBCL)に対する今日の標準的治療はマウス/ヒトキメラ型抗CD20抗体リツキシマブ(R)とCHOP

療法の併用療法(R-CHOP)であるが、リツキシマブとCHOP療法の最適な併用スケジュールは確定していない。本研究ではR-CHOP療法におけるリツキシマブの投与スケジュールに関するランダム化比較試験をJapan Clinical Oncology Group (JCOG)リンパ腫グループの多施設共同研究として実施する。

B. 研究方法

進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)患者を対象として、CHOP療法(シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロンを3週ごとに8コース繰り返す)の各コースの第1日目にリツキシマブを計8回併用投与する標準的なR-CHOP療法に対してリツキシマブをCHOP療法の第1サイクル開始日から週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験(JCOG0601)により検証する。第II相部分の主要エンドポイントは完全奏効(CR)割合、第III相部分の主要エンドポイントは無増悪生存期間(PFS)とする。第II相から第

III相への移行の可否については中間解析の結果の評価に基づく。第II相から第III相部分への移行の可否は、JCOGデータセンターによる中間解析に基づいて、JCOG効果・安全性評価委員会による評価と判断に従う。

予定登録例数、登録期間・追跡期間は以下である。

第II相部分：B群で68例

第III相部分：各群180例 計360例(第II相部分を含む)

登録期:5年

追跡期間:3年

相研究期間:8年

本試験で用いる腫瘍縮小効果判定にはJCOGリンパ腫グループ「非ホジキンリンパ腫に対する腫瘍縮小効果判定規準」(Chesonらの「NHLの効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート」に準じたJCOG版判定規準)を用いるが、原著の改訂に合わせて新たにJCOG版を改訂した。

[倫理面への配慮]

本研究はヘルシンキ宣言、臨床研究に関する倫理指針を遵守し実施する。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。

- 1) IRBによる研究実施計画書の審査・承認が得られた施設のみが登録可能とする。
- 2) 登録に先立って、担当医は患者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、詳しく説明し、自由意志の基づく文書での同意を取得する。
- 3) 直接個人が識別できる情報を用いず、データのセキュリティを確保し、個人情報保護を厳守する。
- 4) 本臨床試験研究はJCOGの臨床試験審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会による第三者的監視を実施する。
- 5) 本臨床試験研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

C. 研究結果

JCOG0601試験はJCOGリンパ腫グループの多施設共同研究として以下のステップを経て作業を進めてきた。

- 1) 2006年4月19日フルプロトコール(第5版)を一次審査に提出
- 2) 2006年7月14日のプロトコール検討小委員会にてFDG-PET検査を全面的に導入した効果判定に関する国際規準(IWC)の大幅な改訂に際し、JCOGリンパ腫グループとしての意見を集約して具申し、共著論文として公表(Cheson BD, Tobinai K, et al.; J Clin Oncol 25;579-86)。これに準拠してJCOG-LSG版の新効果判定規準の実施催促を作成
- 3) 2007年6月29日の班会議において試験実施計画書の最終確認と効果判定規準の最終版を承認し、二次審査に提出
- 4) 2007年10月18日に試験実施計画書がJCOG臨床試験審査委員会で承認
- 5) 2007年11月19日にJCOGリンパ腫グループにおけるスタートアップミーティング
- 6) 2007年12月4日にJCOGデータセンターより登録開始可能の通知あり、患者登録を開始。
- 7) 2008年7月26日の第一回班会議までに46施設においてIRB承認が得られたが、1施設は未承認。事前取り決めに従って未承認施設は協力施設に移行し、新規参加施設との入れ替えが同年9月6日のJCOG運営委員会にて承認
- 8) 2008年末時点で登録症例集積ペースが予定を下回ったために施設への実態調査アンケートで実施。調査対象は施設IRB承認日より2008年11月末までに全施設で診療した未治療DLBCL症例

<調査結果>

未治療DLBCL患者総計：	887例	
・年齢：<20歳：	2例	(0.2%)
20~79歳：	751例	(85%)
>80歳：	118例	(13%)
・病期I期：	216例	(24%)
cont. II:	117例	(13%)

non-conti. II:	54例	(6%)
bulky II期:	49例	(5%)
III期:	174例	(20%)
IV期:	259例	(29%)
・ IPI low:	287例	(32%)
low-int.:	199例	(22%)
high-int.:	186例	(21%)
high:	189例	(21%)
・ JCOG 0601 適格例:	63例	(7%)
・ IC施行例:	40例	(5%)
同意取得例:	25例	(3%)
同意拒否例:	13例	(2%)
・ JCOG 0601 不適格の理由		
病期:	356例	(40%)
IPI:	323例	(36%)
年齢:	108例	(12%)
PS \geq 3:	75例	(8%)
治療前PET施行不可:	77例	(9%)
臓器障害、合併症:	95例	(11%)
その他	31例	(3%)

参加全施設において診療対象となったDLBCL 887例中で本プロトコル適格例は63例(7%)であり、最終的に同意取得できたのは25例(3%)であった。

9) 2009年1月10日の班会議においてアンケート調査結果に基づき、適格規準を①限局期症例に拡大する、②IPI高リスク群で造血幹細胞移植適応のない患者を含める、③治療前のTET検査を必須とせず、努力目標とする方向でプロトコル改正を行うこととした。

10) 安全性の問題で有害事象報告対象となった事例はR-CHOP療法1コース目に発生した消化管(小腸)穿孔の1例。プロトコル改定で「予想される副作用や合併症」への追加記載

11) 厚労科研費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)の「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」(H13-18-効果(がん)-19)(飛内班)で実施した「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」(JCOG0203)は2008年1月31日に予定の300例で登録を終了。病理中央診断は300例全例の標本回収を完了し、3名の血液病理医によるコンセンサス診断を完了

12) 2008年3月1日にJCOG効果・安全性評価委員会による第2回中間解析結果の検討が行われ、試験継続が承認

13) 2009年1月9日プロトコル検討会において、プロトコル規定に従ってJCOG0203の最終解析を実施し、その結果を2010年の米国血液学会(ASH)に報告することを決定

D. 考察

30年来、進行期DLBCLに対する標準治療はCHOP療法であったが、キメラ型抗CD20抗体リツキシマブが臨床導入され、R-CHOP療法が新たな標準治療となった。しかし、リツキシマブの最適な併用スケジュールについては確定していない。本研究ではR-CHOP療法におけるリツキシマブの併用を治療開始早期に集中させて治療強度を高めることによって生存率の向上をもたらすことができるかどうかを多施設共同のランダム化第3相比較試験で検証するものである。試験は標準治療のR-CHOP療法におけるRの投与タイミングのみを比較するきわめてシンプルなデザインであり、インフォームドコンセントが得られやすい設定となっている。しかし、登録開始から約1年間で37例と停滞している。全施設に対するアンケート調査結果から適格規準と治療前PET検査の義務化の問題が登録遅延の原因としてクローズアップされた。

1) 適格規準について

JCOG試験の目標症例の設定根拠は先行するJCOG9809試験のサブグループ解析の結果から推計した。すなわち、JCOG9809ではBiweekly CHOP群における高齢者での成績が低めであったものの、CHOP群の3年PFSは60歳未満45.6%に対し、61歳以上45.0%であり、

さらにリスクグループに関しては、CHOP群の3年PFSはH/Hiリスクグループで30.8%、L/Liリスクグループで53.7%であった。本試験は70～79歳の高齢者も対象に含めているもののIPIでL/Liリスク群を対象としていることから、A群すなわちR-CHOP療法の3年PFSを65%と仮定した。B群により3年PFSで10%の上乗せを見込み、 $\alpha=0.05$ (片側)、 $\beta=0.2$ とすると、登録期間5年、追跡期間3年とした場合各群165例、計330例の登録が必要と推計された。これに10%の不適合例を見込み、各群180例、計360例と設定した。JCOG9508およびJCOG9809試験の登録実績からJCOG0601試験での5年間で360例の集積は可能と考えられた。しかし、登録が予定集積ペースの50%弱に停滞した。その原因は施設アンケート調査結果に見るように、進行期かつIPIのL/Liリスクを満たす例が予想の15～20%を大きく下回って、7%に留まったことにある。予想を下回った理由は①悪性リンパ腫の早期診断が普及し、限局期に診断される症例の割合が増えた、②R-CHOP療法は一般病院で施行可能なためJCOG施設に紹介されることが少なくなった、③グループの活動性の低下などが考えられた。JCOG0601試験の本来の目的はR-CHOP療法が適応となるDLBCL患者において、Rの最適な投与スケジュールを明らかにすることにある。限局期症例や高リスク症例でもR-CHOP療法が適応となる患者は少なくない。従来、限局期DLBCLに対する標準治療はSMOG studyの結果から3コースのCHOP療法+病巣区域放射線治療 (IF-RT) であったが、同studyの長期追跡では9年で生存曲線が交差することが示されたことから、リスク因子を持つ限局期症例についてはリツキシマブ時代における標準的治療とは見なされなくなりつつある。一方、R-CHOP療法は比較的若年のIPIのH/Hiリスク群については治癒指向性の治療としてパワー不足が否めないため、自己造血幹細胞移植を併用する大量化学療法が臨床試験として世界的に取り組まれている。JCOGリンパ腫グループにおいても次期臨床試験でH/Hiリスク患者を対

象に自己造血幹細胞移植を組み込む大量化学療法の第II相試験を計画中である。JCOG0601試験では対象の重複を避けるためにH/Hiリスクを適格外としたが、高齢その他の条件で移植適応がない、もしくは希望しない患者にはR-CHOP療法が標準的対応であることから適格条件をこれらの患者に拡大することは妥当であると判断した。

規定の適格条件で試験を継続する選択肢もあるが、登録期間の大幅な延長と試験結果の遅延が予想されるが、試験の目的を考慮すればできるだけ早期に結論を出すことが肝要と考えられる。

4) 治療前FDG-PET検査について

治療効果判定へのFDG-PET検査の導入について、JCOGリンパ腫グループの参加施設のうち自施設で検査可能なのは約1/3で、他は近隣の検査施設に委託している状況である。そのため当初より治療前PET検査の義務化は実行上の困難さが予想された。しかし、当時は悪性リンパ腫の効果判定におけるPET検査の意義が確定していないとの判断から、本研究の副次的研究として治療前後のPET検査を把握することによって効果判定における意義を明らかにするために全例に治療前PET検査を実施することにした。しかし、保険診療におけるDPC-PPSによる包括支払い方式が一般化し、検査は外来で行う傾向の中で、治療前にタイミング良く検査を実施することが困難なケースが生じた。このことが登録停滞の一因となっていると考えられた。

判定に当たって判定のプレを最小化するために腫瘍縮小効果に関する中央判定を行うこととし、第II相部分のみPETまたはPET/CTおよびCTの施設外検閲を行うこととした。CT、PETの施設外検閲は、治療前およびCR判定時に撮影されたCTフィルムまたはそのコピー、PETフィルムまたはCD-ROMを用い、研究代表者が指名する2名の放射線診断医とともに効果判定中央診断を行う。CRと判定された症例のうち最初の20例で中央判定診断を行い、

PETまたはPET/CTを組み込んだ効果判定規準の精度について検討する。効果判定規準の精度が疑問視される場合は更に20例の中央診断を行う予定である。

E. 結論

1) JCOG0601はプロトコール承認を経て患者登録を開始したが、患者登録が予定集積ベースを下回っているため、参加施設の実態調査を実施し、その結果に基づいて、適格条件を拡大する方向でプロトコール改正を行う予定。

2) JCOG0203は病理中央診断が終了し、第2回中間解析結果に基づいて経過観察を継続中であるが、2010年末に最終解析結果を学会報告する予定。

進行期DLBCLに対する標準的治療は、複数のランダム化比較試験の成績により世界的に、R-CHOP療法であると認識されている。しかし、リツキシマブの最適な併用方法については確定していない。本研究によってR-CHOP療法におけるリツキシマブの併用を治療開始早期に集中させて治療強度を高めることが生存率の向上をもたらすことを証明できれば、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。また、高額医薬品であるリツキシマブの有効利用にもつながり、国民福祉に貢献できる。JCOG0601の臨床試験実施計画書は2007年10月18日にJCOG臨床試験審査委員会の承認を受け、2007年12月4日に登録を開始した。

しかし、登録集積ベースが予定の50%程度にとどまるため、全施設における登録期間内の未治療DLBCLに関する全例調査を行ったところ、適格症例が7%にとどまることが判明した。この結果を班会議で検討し、適格規準を①限局期症例に拡大する、②IPI高リスク群で造血幹細胞移植適応のない患者を含める、③治療前のTET検査を必須とせず、努力目標とする方向でのプロトコール改正を行うことに合意した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

<英文>

- 1) Nagai H, Hotta T, et al.: Remission induction therapy containing rituximab markedly improved the outcome of untreated mature B cell lymphoma. *Br J Haematol.* 143: 672-680, 2008
- 2) Terasawa T, Hotta T, et al.: Fluoride-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Mid-Therapy Response Assessment of Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Systematic Review. *J Clin Oncol.* 2008 in press
- 3) Tobinai K, et al.: Human T-cell leukemia virus type I - associated adult T-cell leukemia-lymphoma. In *Non-Hodgkin's Lymphoma*, second edition, Lippincott Williams and Wilkins, Lippincott Williams and Wilkins, in press.
- 4) Tobinai K, et al.: Adult T-cell leukemia-lymphoma. *Clinical Oncology*, 4th edition: 2425-2441, Churchill Livingstone / Elsevier. 2008
- 5) Suzumiya J, Tobinai K, et al. for the International Peripheral T-cell Lymphoma Project: The international prognostic index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Ann Oncol*, Jan 15. [Epub ahead of print]
- 6) Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol.* 27: 453-9, 2009
- 7) Tokuda Y, Tobinai K, et al.: Phase III study to

- evaluate the use of high-dose chemotherapy as consolidation of treatment for high-risk postoperative breast cancer: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208. *Cancer Sci.*99: 145-51, 2008
- 8) Miyagi-Maeshima A, Tobinai K, et al.: Diffuse large B-cell lymphoma after transformation from low-grade follicular lymphoma: morphological, immunohistochemical, and FISH analyses. *Cancer Sci.*99: 1760-1768, 2008
 - 9) Sentani K, Tobinai K, et al.: Follicular lymphoma of the duodenum: clinicopathologic analysis of 26 cases. *Jpn J Clin Oncol.*38: 547-552, 2008
 - 10) Yokoyama H, Tobinai K, et al.: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. *Int J Hematol.* 288: 443-447, 2008
 - 11) Ogawa Y, Tobinai K, Itoh K., Hotta T. et al.: Phase I/II study of the proteasome inhibitor, bortezomib in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Science.* 99: 140-144
 - 12) Chinen Y, Taniwaki M, et al.: Identification of the novel AML1 fusion partner gene, LAF4, a fusion partner of MLL, in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA. *Oncogene.* 27(15): 2249-2256, 2008
 - 13) Hidaka T, Taniwaki M, et al.: Down-regulation of TCF8 is involved in the leukemogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 112(2): 383-393, 2008
 - 14) Yamaguchi M, Taniwaki M, et al.: De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica.* 93(8): 1195-1202, 2008
 - 15) Fujimoto Y, Taniwaki M, et al.: Immunoglobulin light chain gene translocations in non-Hodgkin's lymphoma as assessed by fluorescence in situ hybridisation. *Eur J Haematol* 80(2): 143-150, 2008
 - 16) Suzuki N, Ishizawa K, et al.: Cytogenetic abnormality 46, XX, add(21)(q11.2) in a patient with follicular dendritic cell sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 186(1): 54-57, 2008
 - 17) Tobinai K, Hotta T, Ishizawa K, et al.: Japanese phase II study of (90)Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell lymphoma. *Cancer Sci.*100: 158-164, 2009
 - 18) Hiraga J, Kinoshita T, et al.: Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance *Blood*, in press.
 - 19) Shimada, K., Kinoshita, T., et al.: Retrospective analysis of intravascular large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy as reported by the IVL study group in Japan. *J Clin Oncol.*26: 3189-3195, 2008
 - 20) Shimada, K., Kinoshita, T., et al.: Sustained remission after rituximab-containing chemotherapy for intravascular large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematol.*48: 25-28, 2008
- <和文>
- 1) 堀田知光：適応外医薬品・未承認薬を用いた臨床試験 日本臨床増刊号 がん薬物療法学 67(増刊号1): 465-468, 2009
 - 2) 伊藤国明：臨床試験とインフォームドコンセント、よくわかる悪性リンパ腫のすべて、101-108, 永井書店, 2008
 - 3) 木下朝博：限局期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の治療 現在の標準治療と今後の課題, 血液・腫瘍科, 5-4: 441-447, 2008
 - 4) 木下朝博：抗体療法の薬剤耐性に関わるエ

ピジェネティック機構, 血液フロンティア,
18: 69-76, 2008

- 5) 木下朝博: リツキシマブ使用後のCD20陰性転化. 血液・腫瘍科. 56: 466-471, 2008
- 6) 大間知 謙: 中悪性度リンパ腫の治療, よくわかる悪性リンパ腫のすべて. 永井書店 166-181, 2008
- 7) 大間知 謙: 各病理型に基づく治療法: ホジキンリンパ腫. 内科102: 330-336, 2008

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分 担 研 究 報 告

悪性リンパ腫に対する免疫化学療法の最適化による 新たな標準的治療の確立に関する研究

研究分担者：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：進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)に対する有効性の高い新たな標準治療確立を目的として、CHOP療法とキメラ型抗CD20抗体(リツキシマブ)の併用療法(R-CHOP療法)におけるリツキシマブの投与スケジュールに関して、CHOP療法開始時からの週1回連続8回投与が、3週毎8コースのCHOP療法の各コースに計8回投与(標準的R-CHOP療法)に有用性で上回るか否かを検証するための第II/III相試験(JCOG0601)のプロトコルを完成し、JCOGプロトコル審査委員会と全参加施設IRBによる審査・承認を経て多施設共同臨床試験を開始した。しかし、登録ペースが予定を下回っているため参加施設のDLBCL患者の実態調査を実施し、それに基づいて登録ペースを改善させるためのプロトコル改正を準備中である。

併せて、進行期低悪性度B細胞リンパ腫に対するR-CHOP療法 vs. R-biweekly CHOP療法の第II/III相試験(JCOG0203)の全300例の患者登録終了後の経過観察を行い、複数の血液病理医により病理中央診断作業を終了した。2010年末には最終解析結果の公表を予定している。

A. 研究目的

進行期びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)患者に対する治癒率と患者QOLの高い新たな標準治療を確立する。

B. 研究方法

キメラ型抗CD20抗体(リツキシマブ)とCHOP療法の併用において、3週毎8コースのCHOP療法の各コースにリツキシマブを計8回投与する方法(R-CHOP療法群)を対照として、CHOP療法開始からリツキシマブを週1回連続8回投与する方法(RW+CHOP療法群)の有用性をランダム化第II/III相試験(JCOG0601)により検証する。

[倫理面への配慮]

適切な患者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) IRBによる審査・承認を受けた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、個人情報保護を徹底する。
- 4) JCOGプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会などによる、多施設共同臨床試験研究の第三者的監視を実施する。

C. 研究結果

- 1) FDG-PET検査を全面的に導入したリンパ腫効果判定規準の改訂版作成に際し、International Harmonization Project (IHP)からの要請に対応してJCOGリンパ腫グループとしての意見を集約して伝え、共著論文

として公表 (Cheson BD, Tobinai K, et al.: J Clin Oncol 2007;25:579-86)。

2) J Clin Oncolに掲載された上記効果判定規準改訂版のJCOG臨床試験への適用に際しての諸問題を解決するための検討会議を開催し、JCOG0601を含む今後のJCOGリンパ腫グループの臨床試験に適用する効果判定規準の実施細則を作成。

3) 1), 2)を含めて、JCOG0601のフルプロトコールを作成してJCOGプロトコール審査委員会に提出し、2007-10-18付けで承認。

4) JCOGリンパ腫グループの参加全施設において、JCOG0601のIRB承認を得るための手続きを開始し、2009-1-14時点のIRB承認施設数は、新規参加施設であるNTT東日本関東病院を加えて47施設。

5) 2007-12-4にJCOGデータセンターにおいてJCOG0601の患者登録を開始。

6) 2009-1-31時点の登録患者数は37名であるが、当初の予定集積ペースの50%弱にとどまっている。

7) そこで、全参加施設において診療対象となった未治療DLBCL患者に関するアンケート調査を実施し、以下が判明：

施設IRB承認日(2007年10月17日)～2008年11月30日までに全参加施設で診療された未治療DLBCL患者総計：796例

・年齢：< 20歳：	2例	(2%)
20～79歳：	673例	(85%)
> 80歳：	105例	(13%)
・病期 I期：	193例	(25%)
conti. II:	108例	(14%)
non-conti. II:	42例	(5%)
bulky II期：	47例	(6%)
III期：	161例	(20%)
IV期：	230例	(29%)
・IPI low：	254例	(32%)
low-int.:	179例	(23%)
high-int.:	162例	(22%)
high：	178例	(22%)
・JCOG 0601 適格例：	61例	(8%)
・IC施行例：	40例	(5%)

同意取得例： 25例 (3%)

同意拒否例： 13例 (2%)

・JCOG 0601 不適格の理由

病期： 310例 (39%)

IPI： 288例 (36%)

年齢： 95例 (12%)

PS \geq 3： 59例 (7%)

治療前PET施行不可： 41例 (5%)

臓器障害、合併症： 84例 (11%)

以上より、参加全施設において診療対象となったDLBCL 759例中本プロトコール適格例は61例(8%)、同意が取得できたのは25例(3%)に過ぎず、不適格の主たる要因は病期とIPIが合致しないためであることが判明した。

患者登録を改善させるための方策が2008-7-25と2009-1-9のプロトコール検討委員会と翌日の合同班会議で検討され、以下のプロトコール改正を行うことが合意：

- a) 限局期も対象に含める。
- b) IPI 高危険群も対象に含める。
- c) 治療開始前FDG-PET検査を必須ではなく努力目標とする。

8) 計4回に渡って、3名の血液病理医(吉野、竹内、松野)によるJCOG0203登録例の病理中央診断会議を開催し、登録300例の病理中央診断作業を終了。

9) JCOG0203に登録された300例のCRFのモニタリング作業を踏まえて、第2回中間解析を実施し、2008-3-1にJCOG効果・安全性評価委員会により試験継続が承認された。引き続き、登録患者のfollow-up dataを収集・解析する。

10) 2009-1-9のプロトコール検討委員会において、プロトコールで規定した観察期間に基づき、2010年12月の米国血液学会(ASH)にJCOG0203の最終解析結果を報告する方針を決定。

11) 2009年7月のリンパ網内系学会シンポジウムでJCOG0203の研究途中結果を発表するため、JCOG効果・安全性評価委員会の承認を受けて、有効性と予後の群間比較以外

のデータを解析中。

D. 考 察

- 1) 効果判定規準改訂版を組込んだJCOG0601試験プロトコルを完成し、JCOGプロトコル審査委員会と参加施設IRBによる審査承認を経て患者登録を実施中。
- 2) 2009-1-31時点のJCOG0601の登録患者数が予定集積ペースの50%弱にとどまっているため、参加全施設において診療対象となったDLBCL例に関する実態調査を実施し、DLBCL 759例中本プロトコル適格例は61例(8%)、同意が取得できたのは25例(3%)に過ぎず、不適格の主たる要因は病期とIPIの不一致であることが判明。
患者登録を改善のための方策を検討し、以下のプロトコル改正を合意：
 - a) 限局期も対象に含める。
 - b) IPI高危険群も対象に含める。
 - c) 治療開始前FDG-PET検査を必須ではなく努力目標とする。
- 3) JCOG0203については、第2回中間解析での試験継続承認を踏まえて、follow-up data収集と解析を継続。リンパ腫の一般診療にFDG-PETが急速に導入されつつあるが、本試験のprimary endpointの無増悪生存のeventであるprogressionはFDG-PET検査ではなく従来のCT検査で判定することを参加施設に周知徹底させ、質の高い無増悪生存データを得るべく努力する。

E. 結 論

- 1) JCOG0601はプロトコル承認を経て患者登録を開始したが、患者登録が予定集積ペースを下回っているため、参加施設の実態調査を実施し、その結果に基づいて、適格条件を拡大する方向でプロトコル改正を行う予定。
- 2) JCOG0203は病理中央診断が終了し、第2回中間解析結果に基づいて経過観察を継続中であるが、2010年末に最終解析結果を学会報告する予定。

F. 健康危険情報

JCOG0601では特記すべき有害事象は報告されていない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogawa Y, Tobinai K, Ogura M, Ando K, Tsuchiya T, Kobayashi Y, Watanabe T, Maruyama D, Morishima Y, Kagami Y, Taji H, Minami H, Itoh K, Nakata M, Hotta T: A phase I/II and pharmacokinetic / pharmacodynamic study of the proteasome inhibitor, bortezomib, in Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Sci* 2008;99:140-4.
- 2) Tokuda Y, Tajima T, Narabayashi M, Takeyama K, Watanabe T, Fukutomi T, Chou T, Sano M, Igarashi T, Sasaki Y, Ogura M, Miura S, Okamoto S, Ogita M, Kasai M, Kobayashi T, Ishizuka N, Takashima S, Tobinai K: Phase III study to evaluate the use of high-dose chemotherapy as consolidation of treatment for high-risk postoperative breast cancer: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG 9208. *Cancer Sci* 2008;99:145-51.
- 3) Yamasaki S, Heike Y, Mori S, Fukuda T, Maruyama D, Kato R, Usui E, Koido K, Kim S, Tanosaki R, Tobinai K, Teshima T, Takaue Y: Infectious complications in chronic graft-versus-host disease: a retrospective study of 145 recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced- and conventional-intensity conditioning regimens. *Transplant Infect Dis* 2008;10:252-9.
- 4) Miyagi Maeshima A, Omatsu M, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y: Diffuse large B-cell lymphoma after transformation from low-grade follicular lymphoma: morphological, immunohistochemical, and FISH analyses. *Cancer Sci* 2008;99:1760-8.

- 5) Tobinai K, Watanabe T: Adult T-cell leukemia-lymphoma. In Abeloff MD, et al. (eds), *Clinical Oncology*, 4th edition, pp. 2425-41, 2008, Churchill Livingstone / Elsevier, Philadelphia, USA.
- 6) Sentani K, Maeshima AM, Nomoto J, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y: Follicular lymphoma of the duodenum: clinicopathologic analysis of 26 cases. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:547-52.
- 7) Ono M, Kobayashi Y, Shibata T, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Mikami Y, Tobinai K: *Nocardia exalbida* brain abscess in a patient with follicular lymphoma. *Int J Hematol* 2008;88:95-100.
- 8) Fuji S, Kim SW, Fukuda T, Mori S, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki F, Heike Y, Tobinai K, Tanosaki R, Takaue Y: Preengraftment serum C-reactive protein (CRP) value may predict acute graft-versus-host disease and nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:510-7.
- 9) Morita-Hoshi Y, Heike Y, Kawakami M, Sugita T, Miura O, Kim S-W, Mori S-I, Fukuda T, Tanosaki R, Tobinai K, Takaue Y: Functional analysis of cytomegalovirus-specific T lymphocytes compared to tetramer assay in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:515-22.
- 10) Yokoyama H, Watanabe T, Maruyama D, Kim S-W, Kobayashi Y, Tobinai K: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2008;88:443-7.
- 11) Maruyama D, Watanabe T, Heike Y, Nagase K, Takahashi N, Yamasaki S, Waki F, Kobayashi Y, Aizawa S, Tobinai K: Stromal cells in bone marrow play important roles in pro-inflammatory cytokines secretion causing fever following bortezomib administration in patients with multiple myeloma. *Int J Hematol* 2008;88:396-402.
- 12) Tobinai K, Watanabe T, Ogura M, Morishima Y, Hotta T, Ishizawa K, Ito K, Okamoto S, Taniwaki M, Tsukamoto N, Okumura H, Ohashi Y, Endo K, Hayashi M: Japanese multicenter phase II study of ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma mainly pretreated with rituximab-containing chemotherapy. *Cancer Sci* 2009;100:158-64.
- 13) Miyagi Maeshima A, Taniguchi H, Nomoto J, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y: Histologic and immunophenotypic changes in 59 cases of B-cell non-Hodgkin lymphoma after rituximab therapy. *Cancer Sci* 2009;100:54-61.
- 14) Suzumiya J, Ohshima K, Tamura K, Karube K, Uike N, Tobinai K, Gascoyne RD, Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD: The international prognostic index predicts outcome in aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma: analysis of 126 patients from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Ann Oncol Advance Access published January 15, 2009*; doi:10.1093/annonc/mdn696.
- 15) Tsuboi M, Ezaki K, Tobinai K, Ohashi Y, Saijo N: Weekly administration of epoetin beta for chemotherapy-induced anemia in cancer patients: results of a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Jpn J Clin Oncol* 2009;10.1093/jjco/hyn151.
- 16) Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, Ratner L, Ramos CJ, Harrington Jr W,

- O'Mahony D, Janik J, Bittencourt AL, Taylor GP, Yamaguchi K, Utsunomiya A, Tobinai K, Watanabe T: Definition, prognostic factors, treatment and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma: a proposal from an international consensus meeting. J Clin Oncol 2009;27:453-9.
- 17) Miyagi-Maeshima A, Taniguchi H, Nomoto J, Maruyama D, Kim S-W, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Matsuno Y: Nine cases of secondary CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma not due to transformation of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (Richter syndrome). Am J Clin Pathol, in press.
- 18) Tobinai K, Watanabe T, Jaffe ES: Human T-cell leukemia virus type I - associated adult T-cell leukemia-lymphoma. In Non-Hodgkin's Lymphoma, second edition, Lippincott Williams and Wilkins, in press.
- 19) 飛内賢正: リンパ腫の診療と臨床試験におけるPETの役割. 臨床血液2008;49:153-8.
- 20) 飛内賢正: Ibritumomab tiuxetan, 経口フルダラビンに続くB細胞リンパ腫に対する新薬開発. 血液・腫瘍科2008;56:46-54.
- 21) 谷本一樹, 金子明博, 鈴木茂伸, 関口直宏, 丸山 大, 金 成元, 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: 眼付属器原発MALTリンパ腫. 臨床血液2008;49:10-7.
- 22) 飛内賢正: 骨髄腫・リンパ腫治療へのプロテアソーム阻害剤bortezomibの導入: 薬物動態に基づく投与方法再検討の可能性. シンポジウム10.ゲノム薬理学の時代における, がん薬物療法. 臨床薬理2008;39:101S-102S.
- 23) 飛内賢正: 消化管follicular lymphomaの治療----私はこう考える. 胃と腸2008;43:1096-8.
- 24) 飛内賢正: ATLに対する他の新薬開発の現状と可能性. 血液・腫瘍科2008;56:572-80.
- 25) 飛内賢正: Hodgkinリンパ腫. C. 悪性リンパ腫と類縁疾患, 『講義録 血液・造血器疾患学』, メジカルビュー社, pp. 210-213, 東京, 2008.
- 26) 飛内賢正: 非Hodgkinリンパ腫. C. 悪性リンパ腫と類縁疾患, 『講義録 血液・造血器疾患学』, メジカルビュー社, pp. 214-22, 東京, 2008.
- 27) 飛内賢正: 序: 新規薬剤導入によるB細胞リンパ腫治療の新展開. 血液フロンティア2008;18:1093-6.
- 28) 飛内賢正, 小川吉明, 石澤賢一, 小椋美知則: 低悪性度リンパ腫の最新動向: 新たな治療戦略の確立に向けて. 座談会記録. 血液・腫瘍科2008;56:512-20.
- 29) 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. pp. 201-11, 南江堂, 東京.
- 30) 飛内賢正: 細胞表面分子を標的とする分子標的治療. 成人病と生活習慣病2008;38:626-31.
- 31) 飛内賢正: 本邦における悪性リンパ腫治療のエビデンス: JCOG studiesの成果. 内科2008;102:209-15.
- 32) 飛内賢正, 亀岡淳一, 鶴池直邦, 品川篤司, 瀧田盛仁: 悪性リンパ腫の診断と治療(座談会). 日本内科学会雑誌2008;97:1637-54.
- 33) 飛内賢正: 悪性リンパ腫の臨床試験と放射線医学: 最近の動向. 血液・腫瘍科2008;57:373-5.
- 34) 織内 昇, 小泉 潔, 小泉 満, 照井頌二, 山浦秀和, 今井 裕, 金田朋洋, 縄野 繁, 久保敦司, 牛嶋 陽, 絹谷清剛, 飛内賢正, 遠藤啓吾: 再発・難治性低悪性度B細胞リンパ腫(B-NHL)に対するSHL749 (⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan)第II相試験における¹¹¹In-ibritumomab tiuxetanのシンチグラムの読影判定. 核医学2008;45:99-113.
- 35) 飛内賢正: ibritumomab tiuxetan. 悪性リンパ腫治療マニュアル(改訂第3版), 南江堂, 東京, 印刷中.
- 36) 飛内賢正: 悪性リンパ腫に対する新薬開発.

悪性リンパ腫治療マニュアル(改訂第3版), 南江堂, 東京, 印刷中.

- 37) 飛内賢正: 悪性リンパ腫: 1. 総論. 内科学書 新訂第7版, 中山書店, 東京, 印刷中.
- 38) 飛内賢正: 悪性リンパ腫: 3. 非Hodgkinリンパ腫. 内科学書 新訂第7版, 中山書店, 東京, 印刷中.
- 39) 飛内賢正, 堀田知光: 悪性リンパ腫. 新「名医」の最新治療 2009. 週刊朝日増刊号, 朝日新聞出版, 東京, 2008.
- 40) 飛内賢正: 血液がんの治療選択とセカンド・オピニオン. 診療と新薬 2008;45:919-40.
- 41) 飛内賢正: 1. WHO分類2008(リンパ系腫瘍): オーバービュー. 臨床血液特集号「新WHO分類2008(リンパ系腫瘍)--- WHO分類の変遷」, 2009; 印刷中.
- 42) 飛内賢正: メチル酸イマチニブ. がん薬物療法学: 基礎・臨床研究のアップデート. 日本臨床2009年増刊号 2009;67 (Suppl 1):280-4.

2. 学会発表

- 1) Yokoyama H, Fukuda T, Kobayashi Y, Kim S-W, Maruyama D, Mori S, Watanabe T, Tanosaki R, Tajima K, Tobinai K, Takaue Y: Hematopoietic cell transplantation (HCT) for chemoradiotherapy-related myelodysplastic syndrome and acute leukemia: a single-center analysis of 47 patients. BMT Tandem Meetings, San Diego, 2008.
- 2) Itoh K, Igarashi T, Ogura M, Morishima Y, Hotta T, Kinoshita T, Ohashi Y, Watanabe T, Tobinai K: Randomized phase II study of concurrent and sequential combinations of rituximab (R) plus CHOP (R-CHOP) in untreated indolent B-NHL: a 7-year follow-up results. Am Soc Clin Oncol, Chicago, 2008.
- 3) Tsukasaki K, Tobinai K, Yamamoto K, Uike N, Utsunomiya A, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga

S, Ueda R: Phase I study of KW-0761, a humanized anti-CCR4 antibody, in patients with relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 2008.

- 4) Watanabe T, Kinoshita T, Itoh K, Kaba H, Yoshimura K, Ogura M, Kagami Y, Yamaguchi M, Kurosawa M, Tsukasaki K, Kasai M, Tobinai K, Mukai K, Nakamura S, Ohshima K, Hotta T, Shimoyama M: A new prognostic model for peripheral T/NK-cell lymphomas from prospective multicenter clinical trials. 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 2008.
- 5) Mori M, Kobayashi Y, Maeshima AM, Bennett S, Nomoto J, Azuma T, Yokoyama H, Maruyama D, Kim S, Watanabe T, Matsuno Y, Tobinai K: An indolent course and t(14;18) in primary duodenal follicular lymphoma. 10th International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 2008.
- 6) Oguchi M, Kagami Y, Ishikura S, Nihei K, Ito Y, Yamaguchi M, Tobinai K, Hotta T, Wasada I, Oshimi K: Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma: Radiotherapy quality assurance review in the Japan Clinical Oncology Group trial 0211. Am Soc Ther Radiol Oncol (ASTRO), 2008.
- 7) Tobinai K: Japanese experience in the treatment of PTCL. T-Cell Lymphoma Forum, Washington, DC, USA, 2008.
- 8) Utsunomiya A, Sakamaki H, Taniwaki M, Ishizawa K, Fujisawa S, Morishima Y, Tobinai K, Okada M, Ando K, Usui N, Miyawaki S, Uoshima N, Nagai T, Naoe T, Motoji T, Jinnai I, Tanimoto M, Miyazaki Y, Seriu T, Ohno R: Phase I/II study of dasatinib in Japanese patients with CML and Ph+ ALL. Int Soc Hematol, Bangkok, 2008.
- 9) Yamamoto K, Tobinai K, Utsunomiya A,

- Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, Tomonaga M, Matsushima K, Shitara K, Akinaga S, Ueda R: Phase I study of KW-0761, a defucosylated anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma or peripheral T-cell lymphoma: updated results. *Am Soc Hematol*, San Francisco, 2008.
- 10) Tobinai K, Ogura M, Hatake K, Kobayashi Y, Watanabe T, Uchida T, Kasai M, Yokoyama M, Terui Y, Ono C, Akiyama M, Ohata J: Phase I and pharmacokinetic study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) as a single agent in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab. *Am Soc Hematol*, San Francisco, 2008.
- 11) Okamoto R, Itoh K, Kinoshita T, Watanabe T, Yoshimura K, Chou T, Ogura M, Hirano M, Asaoku H, Kurosawa M, Maeda Y, Omachi K, Moriuchi Y, Kasai M, Ohnishi K, Takayama N, Morishima Y, Tobinai K, Kaba H, Yamamoto S, Fukuda H, Kikuchi M, Yoshino T, Matsuno Y, Hotta T, Shimoyama M: Prognostic Analysis of Hodgkin Lymphoma in Japan. *Ame Soc Hematol*, San Francisco, 2008.
- 12) Iida S, Yamamoto-Mukai H, Ohyashiki K, Tobinai K, Okamoto S, Ogura M, Ishikawa T, Hatake K, Hotta T: Post-marketing surveillance of bortezomib treatment for multiple myeloma in Japan: results of interim analysis by the Velcade Japan Proper Use Guideline Committee. *Am Soc of Hematol*, San Francisco, 2008.
- 13) Asakura Y, Tanosaki R, Kim S-W, Kurosawa S, Yakushijin K, Azuma T, Maruyama D, Mori S, Fukuda T, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Takaue Y: Cytoreductive regimen containing ranimustine (MCNU), carboplatin, etoposide and cyclophosphamide (MCEC) before autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed or refractory lymphoma. *Am Soc Hematol*, San Francisco, 2008.
- 14) Tanosaki R, Kim S-W, Asakura Y, Kurosawa S, Yakushijin Y, Azuma T, Mori S, Fukuda T, Tobinai K, Takaue Y: Outcomes among patients with relapsed malignant lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Am Soc Hematol*, San Francisco, 2008.
- 15) Asakura Y, Tanosaki R, Kim S-W, Azuma T, Kurosawa S, Yakushijin K, Maruyama D, Mori S, Fukuda T, Watanabe T, Kobayashi Y, Tobinai K, Takaue Y: Cytoreductive regimen containing ranimustine (MCNU), carboplatin, etoposide and cyclophosphamide (MCEC) before autologous peripheral blood stem cell transplantation for relapsed or refractory lymphoma. *BMT Tandem Meetings*, Tampa, Florida, USA, 2009.
- 16) 飛内賢正: 悪性リンパ腫の抗体療法. 第81回日本薬理学会年会, シンポジウム3. 「抗体医薬の最前線とポテンシャル」: 悪性リンパ腫の抗体療法, 横浜, 2008.
- 17) 前島亜希子, 谷口浩和, 丸山 大, 金 成元, 渡辺 隆, 小林幸夫, 飛内賢正, 松野吉宏: B細胞リンパ腫における rituximab 投与後の形態形質変化. 日本リンパ網内系学会, 札幌, 2008.
- 18) 飛内賢正: 悪性リンパ腫の診療と臨床試験における FDG-PET の役割. 1. 新しいリンパ腫効果判定規準と FDG-PET. シンポジウム II. リンパ系腫瘍診療の新展開. 日本リンパ網内系学会, 札幌, 2008.
- 19) 小椋美知則, 石澤賢一, 飛内賢正, 伊藤国明, 森島泰雄, 安藤 潔, 山本讓司, 渡辺 隆, 内田俊樹, 中田匡信, 林 正樹, 堀田知光: 再発・難治性 indolent B-NHL に対する経口フルダラビンとリツキシマブ併用の多施設共同臨床第II相試験. 日本血液学会, 京都, 2008.
- 20) 松本洋典, 谷脇雅史, 小椋美知則, 安藤 潔, 渡辺 隆, 清水大介, 内田俊樹, 笠井雅信,

- 小川吉明, 大間知 謙, 横山洋紀, 飛内賢正: 再発・難治低悪性度B細胞リンパ腫に対する塩酸ベンダムスチンの臨床第I相試験. 日本血液学会, 京都, 2008.
- 21) 森 正和, 小林幸夫, 前島亜紀子, Sarah Bennett, 野本順子, 東 光久, 横山洋紀, 丸山 大, 金 成元, 渡辺 隆, 松野吉宏, 飛内賢正: 十二指腸原発濾胞性リンパ腫—27例の単施設での後方視的解析. 日本血液学会, 一般口演, 京都, 2008.
- 22) 飛内賢正, 小林幸夫, 牧本 敦, 横澤敏也, 瀧本哲也, 堀部敬三, 桂 幸一: 再発・難治性T細胞性急性リンパ性白血病/リンパ芽球性リンパ腫に対する nelarabine の第I相試験. 日本血液学会, 京都, 2008.
- 23) 張 高明, 木下朝博, 伊藤国明, 渡辺隆, 岡元るみ子, 小椋美知則, 森島泰雄, 飛内賢正, 吉村健一, 加幡晴美, 山本精一郎, 福田治彦, 菊池昌弘, 吉野 正, 松野吉宏, 中村栄男, 大島孝一, 向井 清, 堀田知光, 下山正徳(JCOGリンパ腫グループ): JCOG臨床試験登録例の病理中央診断に基づくHodgkin Lymphomaの予後予測解析(JCOG0108A). 日本血液学会, 京都, 2008.
- 24) 塚崎邦弘, 渡辺 隆, 吉村健一, 木下朝博, 鏡味良豊, 伊藤国明, 小椋美知則, 加幡晴美, 山口素子, 黒澤光俊, 笠井正晴, 飛内賢正, 向井 清, 中村栄男, 大島孝一, 堀田知光, 下山正徳(JCOGリンパ腫グループ)多施設共同臨床試験併合解析による末梢T/NK細胞リンパ腫の新たな予後予測モデル(JCOG0108A). 日本血液学会, 京都, 2008.
- 25) 森島泰雄, 小椋美知則, 渡辺 隆, 伊藤国明, 五十嵐忠彦, 堀田知光, 木下朝博, 大橋靖雄, 飛内賢正: 未治療進行期低悪性度B-NHLに対するリツキシマブとCHOP療法の併用(R-CHOP)第II相試験: 7年追跡結果. 日本血液学会, 京都, 2008.
- 26) 丸山 大, 渡辺 隆, 前島亜希子, 野本順子, 東 光久, 森 正和, 金 成元, 小林幸夫, 松野吉宏, 飛内賢正: 成人パーキットおよびパーキット様リンパ腫に対するR±CODOX-M/IVAC療法の単施設における後方視的検討. 日本血液学会, 京都, 2008.
- 27) 飯田真介, 大屋敷一馬, 飛内賢正, 岡本真一郎, 小椋美知則, 石川隆之, 畠 清彦, 堀田知光(ベルケイド適正使用ガイド監修委員会): 多発性骨髄腫治療薬ベルケイドの特定使用成績調査—中間報告. 日本血液学会, 京都, 2008.
- 28) 東 光久, 小林幸夫, 森 正和, 丸山 大, 金 成元, 渡辺 隆, 宮下裕子, 片山俊夫, 飛内賢正: チロシンキナーゼ阻害剤で加療中に5q-, -7クローンが出現しRAEB-2に進展した慢性期CML(CML-CP)の一例. 日本血液学会, 京都, 2008.
- 29) 谷脇雅史, 坂巻 壽, 石澤賢一, 藤澤 信, 森島泰雄, 飛内賢正, 宇都宮 與, 岡田昌也, 安藤 潔, 薄井紀子, 宮脇修一, 魚嶋伸彦, 永井 正, 直江知樹, 泉二登志子, 陣内逸郎, 谷本光音, 宮崎泰司, 芹生 卓, 大野竜三: ダサチニブの慢性期慢性骨髄性白血病に対する臨床第I/II相試験の長期投与成績. 日本血液学会, 京都, 2008.
- 30) 藤澤 信, 森島泰雄, 坂巻 壽, 岡田昌也, 石澤賢一, 谷脇雅史, 安藤 潔, 飛内賢正, 宇都宮 與, 泉二登志子, 直江知樹, 魚嶋伸彦, 宮脇修一, 薄井紀子, 永井 正, 大西一功, 陣内逸郎, 谷本光音, 飯田真介, 宮崎泰司, 岡本真一郎, 上田享司, 大野竜三: ダサチニブのBCR-ABL変異を有するCML及びPh+ALLに対する有効性の検討. 日本血液学会総会, 京都, 2008.
- 31) 石澤賢一, 坂巻 壽, 藤澤 信, 岡田昌也, 安藤 潔, 谷脇雅史, 森島泰雄, 飛内賢正, 薄井紀子, 宮脇修一, 魚嶋伸彦, 永井 正, 直江知樹, 泉二登志子, 大西一功, 飯田真介, 岡本真一郎, 芹生 卓, 大野竜三: ダサチニブの移行期/急性期CML及びPh+ALLに対する臨床第I/II相試験の長期投与成績. 日本血液学会, 京都, 2008.