

- New Therapeutic Agents. 14th International Myeloma Workshop, April 3-7, Kyoto, 2013.
3. Kihara R, Uike N, et al.: Prognostic re-classification of adult acute myeloid leukemia based on the comprehensive genetic analysis. The 28th Tutorial on Lymphoma, May 24-26, , Cape town, 2013.
 4. Jo T, Uike N, et al.: Randomized phase II study of mogamulizumab (KW-0761) plus VCAP-AMP-VECP (mLSG15) versus mLSG15 alone for newly diagnosed aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL). 2013 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, May 31-June 1, Chicago, 2013.
 5. Kihara R, Uike N, et al.: Prognostic re-classification of adult acute myeloid leukemia based on the comprehensive genetic analysis. 18th Congress of European Hematology Association, June 13-16, Stockholm, 2013.
 6. Ueda R, Uike N, et al.: The efficacy and safety of Mogamulizumab(KW-0761) in Multicenter Phase II Study for patients with relapsed peripheral or cutaneous T-Cell Lymphoma. 12th International Conference on Malignant Lymphoma, June 19-22, 2013, Lugano, Switzerland.
 7. Kato K, Uike N, et al.: Cord blood transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL): A retrospective analysis from the ATL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. 12th International Conference on Malignant Lymphoma, June 19-22, Lugano, 2013.
 8. Takemoto S, Uike N, et al.: Combination of mogamulizumab (KW-0761) with vcap-amp-vecp (MLSG15) is well tolerated and effective as an initial therapy for aggressive adult t-cell leukemia-lymphoma (ATL). 12th International Conference on Malignant Lymphoma, June 19-22, , Lugano, 2013.
 9. Suehiro Y, Uike N, et al.: The phase-I study of a therapeutic vaccine to ATL patients with autologous dendritic cells pulsed with peptides corresponding to Tax-specific CTL epitopes. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, June 26-30, Montreal, 2013.
 10. Choi I, Uike N, et al.: The kinetics of HTLV-1 proviral load after allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced intensity conditioning regimen; a comparison with that from sibling donors and that from unrelated donors. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, June 26-30, Montreal, 2013.
 11. Hasegawa A, Uike N, et al.: Augmentation of donor-derived Tax-specific CTL responses by a novel Tax epitope-specific CD4+ helper Tcells in ATL patients after

- allogeneic hema-topoietic stem cell transplantation. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, June 26-30, Montreal, Quebec, 2013.
12. Kaneko K, Uike N, et al.: Assessment of ¹¹¹In-Ibritumomab pretreatment imaging in ⁹⁰Y-Ibritumomab radioimmunotherapy for relapsed or refractory low-grade B cell lymphoma. EANM'13 - Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, October 19 - 23, Lyon, 2013.
 13. Tawana K, Uike N, et al.: Familial AML With Germline *CEBPA* Mutations: Extended Clinical Outcomes and Analysis Of Secondary Mutations Using Whole Exome Sequencing. 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Dec. 7-10, New Orleans, 2013.
 14. Okamura T, Uike N, et al.: Prognostic Significance Of S-Phase Kinase-Associated Protein 2 (Skp2) In DLBCL Patients Treated With Upfront Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Dec. 7-10, New Orleans, 2013.
 15. Yoshida N, Uike N, et al.: Cell Cycle Deregulation Determines Acute Transformation In Chronic Type Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma. 55th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, Dec. 7-10, New Orleans, 2013.
- 【国内学会】
1. 高松明子, 鵜池直邦ほか: 全身性の浮腫と胸心嚢水貯留をきたした Ph+ AUL(Acute undifferentiated leukemia)の1例, 第300回日本内科学会九州地方会例会, 2013年1月12日, 福岡.
 2. 鵜池直邦, 崔日承ほか: 新規放射免疫療法 (Zevalin 治療) におけるチーム医療と地域連携, 日本医療マネジメント学会第13会福岡支部学術集会, 2013年2月2日, 福岡.
 3. 鵜池直邦, 高松明子, 他. 移植後二次がん症例の検討, 第35回日本造血細胞移植学会総会, 2013年3月7〜9日, 金沢.
 4. 豊田康祐, 鵜池直邦ほか: 無菌性大網死亡織炎および漿膜炎を併発した、5q-症候群の一例, 第3回日本血液学会九州地方会, 2013年3月23日, 福岡.
 5. 鵜池直邦, 豊田康祐ほか: 再発・難治低悪性度 B 細胞リンパ腫の治療-Zevalin と Bendamustine とどちらを先行すべきか-, 第53回日本リンパ網内系学会総会, 2013年5月16〜18日, 京都.
 6. 崔日承, 鵜池直邦ほか: シンポジウム. 成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の臨床研究. 第6回 HTLV-1 研究会: 第2回 ATL シンポジウム, 2013年8月23-25日, 東京.
 7. Kannagi M, Uike N, et al.: Immunological control of HTLV-1: Prospective therapy towards prophylaxis of disease, 第6回

- HTLV-1 研究会：第 3 回 HTLV-1 国際シンポジウム、2013 年 8 月 23-25 日，東京。
8. 崔 日 承、鵜 池 直 邦 ほか：Immunological control of HTLV-1: Prospective therapy towards prophylaxis of disease. 第 6 回 HTLV-1 研究会、2013 年 8 月 23-25 日，東京。
 9. Hasegawa A, Uike N, et al.: Kinetics of Tax-specific CTL in ATL patients following hematopoietic stem cell transplantation from uninfected donors (Japanese Oral Sessions) The 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5 2013, Yokohama.
 10. Takamori A, Uike N, et al.: Identification of novel HTLV-1-specific CD4 epitopes in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation. The 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5 2013, Yokohama.
 11. Chinen Y, Uike N, et al.: Formation of fusion genes by chromosome breaks out of gene. The 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5 2013, Yokohama.
 12. Oda H, Uike N, et al.: Identification of EZH2 gene mutation and immunohistochemical analyses among Japanese non-Hodgkin lymphoma patients. The 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5 2013, Yokohama.
 13. Suehiro Y, Uike N, et al.: The phase-I study of a therapeutic vaccine to ATL patients with autologous dendritic cells pulsed with Tax peptides. (Symposia) The 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5 2013, Yokohama.
 14. Yoshida N, Uike N, et al.: Cell cycle-related gene alterations are involved in transformation of chronic ATL. (English Oral Session) The 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. October 3-5 2013, Yokohama.
 15. Uike N, Abe N, et al.: Risk factor for PFS after radioimmunotherapy by ibritumomab tiuxetan (Oral Session). The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
 16. Suehiro Y, Uike N, et al.: Mogamulizumab is effective for HLA class I deficit ATL cells. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
 17. Choi I, Uike N, et al.: Nucleoporin 98 gene related acute myeloid leukemia; a report of three cases. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
 18. Toyoda K, Uike N, et al.: Omental panniculitis and serositis following azacitidine treatment for 5q-syndrome. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013,

- Sapporo.
19. Takamatsu A, Uike N, et al.: Successful treatment with allogeneic transplantation in double-hit B-cell leukemia. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
 20. Yoshida N, Uike N, et al.: Alterations of cell cycle-related genes are involved in transformation of chronic ATL (Oral Session) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
 21. Shibayama H, Uike N, et al.: Preliminary results of a randomized dose-finding study of darbepoetin alfa in MDS in Japan and Korea (Oral Session). The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
 22. Kato T, Uike N, et al.: Prevalence and characteristics of *CEBPA* double mutations on the same allele in AML. (Oral Session) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13 2013, Sapporo.
 23. Maruyama D, Uike N, et al.: Phase 1/2 study of brentuximab vedotin in Japanese patients with relapsed/refractory HL or sALCL (Oral Session) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13, Sapporo, 2013.
 24. Sato N, Uike N, et al.: フローサイトメトリーによる ATL 細胞の解析法とその臨床検査への応用. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13, Sapporo, 2013.
 25. Watanabe E, Uike N, et al.: Analysis of ATL cells, Treg cells, NK cells and the expression levels of CCR4 using 12-color FACS. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13, Sapporo, 2013.
 26. Imaizumi Y, Uike N, et al.: Phase I dose-escalation study of lenalidomide in relapsed patients with ATL or PTCL. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13, Sapporo, 2013.
 27. Uozumi K, Uike N, et al.: Randomized Phase II Study of mLSG15 Plus Mogamulizumab vs mLSG15 Alone for Untreated Aggressive ATL. (Oral Session) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13, Sapporo, 2013.
 28. Nakamura H, Uike N, et al.: Impact of sex on clinical outcomes of mature B cell lymphoma in the rituximab era. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, October 11-13, Sapporo, 2013.
 29. Imaizumi Y, Uike N, et al.: Phase I dose-escalation study of lenalidomide in relapsed patients with ATL or PTCL (Oral Session) The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology,

October 11-13, Sapporo, 2013.

30. 鵜池直邦:臓器別シンポジウム 18 悪性リンパ腫治療の進歩 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 治療の進歩.
The 51th Annual Meeting of the Japan Society of Clinical Oncology,
October 24-26, Kyoto, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働省科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

●分担研究報告書

成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の
有用性の検証に関する研究

研究代表者 氏名 宇都宮 典

所属 公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長

研究要旨：インターフェロン α とジドブジン併用療法（IFN/AZT 療法）の適格症例の把握を目的に当院の未治療 ATL 患者の実態を調査した。2013 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までの初診未治療 ATL 患者の臨床的背景と未治療経過観察中の ATL 患者の現状について後方視的に解析した。研究期間中の初診未治療 ATL 患者は 20 名（急性型 10 名、リンパ腫型 3 名、慢性型 2 名、くすぶり型 5 名）、経過観察中の未治療 ATL 患者は 14 名（慢性型 4 名、くすぶり型 10 名）であった。初診例の慢性型 2 名はいずれも予後不良因子を有しており、今回の IFN/AZT 療法の対象外であった。一方、くすぶり型の 5 名は全例皮膚病変を有していたが、IFN/AZT 療法の適格である 75 歳未満は 2 名のみであった。経過観察中の未治療患者では、予後不良因子を有さない慢性型 2 名と皮膚病変を有するくすぶり型 4 名中 2 名が IFN/AZT 療法の適格例と考えられた。

A. 研究目的

Aggressive type ATL 患者の予後が不良であることはよく知られているが、indolent type ATL 患者の予後も長期的には不良である。欧米においては白血病タイプの ATL の標準的治療はインターフェロン α とジドブジンの併用療法（IFN/AZT 療法）とされている。特に、indolent type ATL 患者に対して IFN/AZT 療法は、劇的な効果があると報告されている。今回、本研究班では IFN/AZT 療法の有用性を検証するために、スタートした。この併用療法の開始のための準備として当院における ATL 患者の実態を調査し、適格患者の把握に努めた。

B. 研究方法

対象は、2013 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までに当院を初診した未治療 ATL 患者と未治療で経過観察を行っている ATL 患者とした。

方法は、未治療 ATL 患者の臨床的背景、病型変化などについて検討した。

（倫理面への配慮）

Indolent type の ATL 患者が研究対象となるが、多くの ATL 患者が病気の予後や治療に対して不安を抱えていることが多く、十分な説明と理解を得られるように配慮を行った。

C. 研究結果

2013 年 1 月 1 日から 12 月 31 日までに

当科を受診した未治療 ATL 患者は、20 名であった。男性 10 名、女性 10 名、年齢の中央値 63.5 歳 (46~84 歳に分布)、臨床病型は、急性型 10 名、リンパ腫型 3 名、慢性型 2 名、くすぶり型 5 名であった。急性型 ATL 10 名中 1 名がフォローアップ中のキャリアからの発症で、1 名が皮膚病変を有するくすぶり型からの急性転化例であった。慢性型 ATL の 2 名はともに、予後不良因子を有しており、化学療法を施行した。くすぶり型 5 名は、男性 3 名、女性 2 名、年齢の中央値 80 歳 (60、62、80、84、84 歳)、全例に皮膚病変を有していた。年齢が 75 歳未満は 2 名のみであった。

同期間で、経過観察を行っている未治療 ATL は、14 名であった。男性 6 名、女性 8 名、年齢の中央値 66.5 歳 (50~85 歳に分布)、臨床病型は慢性型 4 名 (50、58、65、85 歳)、くすぶり型 10 名であった。慢性型 4 名中 1 名はくすぶり型からの移行例であった。慢性型の 1 名は、予後不良因子を有しているが、無症状であり、経過観察を行っている。また、他の 1 名では、末梢血の ATL 細胞が自然に減少・消失し、末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量もキャリアレベルに減少した。慢性型 4 名のうち皮膚病変を有した例はなかった。慢性型 4 名のうち IFN/AZT 療法の適格患者は、2 名であった。くすぶり型 10 名中 4 名に皮膚病変がみられたが、年齢が 75 歳未満は 2 名であった。4 名のうち皮膚病変を有する 1 名が慢性型へ移行した。この症例は皮膚病変が全身にびまん性に広がっており、紫外線治療施行中に慢性型に移行した。その後胆石症の手術後に肝機能障害出現し、LDH も正常の 2 倍以上に増加し、急性転化が疑われたが、肝機能の正常化とともに LDH も正常化した。

D. 考察

2013 年の未治療初診 ATL 患者と未治療

経過観察中の ATL 患者の実態調査を行った。初診 ATL 患者の多くは予後不良因子を有する慢性型を含む aggressive type のものが、多く indolent type は少なかった。くすぶり型 5 名では全例に皮膚病変を有していたが、本研究班の IFN/AZT 療法の適格である 75 歳未満の例は 2 名のみであった。皮膚病変を有する患者はすべて皮膚科初診であり、本研究班の遂行には皮膚科との連携が必須であることを示唆しているものと考えられる。

未治療で経過観察中の患者は、14 名ですべて indolent type ATL であった。慢性型は 4 名であったが、皮膚病変を有する例はみられなかった。2013 年にくすぶり型から慢性型へ移行した例も 1 名みられた。くすぶり型 ATL 10 名のうち皮膚病変がみられるのは 4 名のみで、さらに年齢が 75 歳未満は 2 名のみであった。また、血液内科のみで経過観察中のくすぶり型 ATL 患者では、皮膚病変を有する割合は低く、本研究班の併用療法の適格症例とはならず、長期のフォローアップが必要と思われる。

今回の調査では、観察期間が短く、indolent type ATL 患者の急性転化は、多くはなかったが、一定の割合で急性転化がみられている。急性転化例の ATL 患者の予後は不良であり、本研究班の目的である indolent type ATL に対する IFN/AZT 療法の有効性の検証は非常に意味があるものと思われる。

いずれにしても今回の IFN/AZT 療法の対象となる indolent type ATL の患者は、皮膚科を中心に多くの患者が存在することが判明したので、皮膚科医と協力して今後の治療研究に結び付けていきたい。

E. 結論

当院における indolent type ATL 患者の実態調査を把握した。IFN/AZT 療法の有用性の検証は、患者の予後の改善につながる

可能性があり、重要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文雑誌

1. Tsukasaki K, Utsunomiya A, et al. : Meeting report on the possible proposal of an extranodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. J Dermatol, 41:26-8, 2014.
2. Narita T, Utsunomiya A, et al. : HTLV-1 bZIP factor-specific CD4 T cell responses in adult T cell leukemia/lymphoma patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Immunol, 192: 940-7, 2014.
3. Tokunaga M, Utsunomiya A, et al. : Influence of human T-lymphotropic virus type 1 coinfection on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus infection. J Gastroenterol, [Epub ahead of print] 2014.
4. Tamai Y, Utsunomiya A, et al. : Identification of an HLA-DRB1* 0101-restricted dominant epitope of Tax-specific CD4+ T-cells augmenting in vitro CTL expression in ATL patients after allo-HSCT. J Immunol, 190: 4382-92, 2013.
5. Nakano N, Utsunomiya A, et al. : Reactivation of hepatitis B virus in a patient with adult T-cell leukemia-lymphoma receiving the anti-CC chemokine receptor 4 antibody mogamulizumab. Hepatol Res, [Epub ahead of print] 2013.
6. Asanuma S, Utsunomiya A, et al. : Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promote T-cell growth. Cancer Sci, 104: 1097-106, 2013.
7. Kinpara S, Utsunomiya A, et al. : Interferon- α (IFN- α) suppresses human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) gene expression and cell cycling, while IFN- α combined with zidovudin induces p53 signaling and apoptosis in HTLV-1- infected cells. Retrovirol, 10:52, 2013.
8. Ishihara M, Utsunomiya A, et al. : Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. Blood, 121: 4340-7, 2013.
9. Ando H, Utsunomiya A, et al. : Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. Brain, 136(Pt 9):2876-87, 2013.
10. Ishida T, Utsunomiya A, et al. : Impact of GVHD on allogeneic HCT for adult T-cell leukemia-lymphoma focusing on preconditioning regimens: nationwide retrospective study. Biol Blood Marrow Transplant, 19:1731-9, 2013.
11. Chihara D, Utsunomiya A, et al. : Association between decreasing trend in the mortality of adult T-cell leukemia/lymphoma and allogeneic hematopoietic stem cell transplants in Japan: Analysis of Japanese vital statistics and Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation

- (JSHCT). *Blood Cancer J*, 3: e159, 2013.
12. Sato T, Utsunomiya A, et al.: CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis*, 7:e2479, 2013.
 13. Fujisawa S, Utsunomiya A, et al.: Efficacy and safety of dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia(CML-CP). Subset analysis of the DASISION trial with 2-year follow-up. *Int J Hematol*, [Epub ahead of print] 2013.

和文雑誌

1. 瀬戸加大、宇都宮與 ほか: [T/NK 細胞腫瘍の分子病態の解析] 74 回日本血液学会学術集会 JSH-ASH Joint Symposium Science-Based Medicine for Malignant Lymphoma) 臨床血液 54636-41, 2013.
2. 宇都宮與、石田高司: [成人 T 細胞白血病-リンパ腫に対する同種造血幹細胞移植の成績] 血液内科 66:781-3, 2013.
3. 中野伸亮、宇都宮與: [IX 造血器腫瘍と類縁疾患白血病] 非定型白血病および特殊型 成人 T 細胞白血病/リンパ腫. 別冊日本臨床 新領域別血液症候群シリーズ 血液症候群 (第 2 版) —その他の血液疾患を含めて—、23 (III): 186-9, 2013.
4. 宇都宮與: [IX 造血器腫瘍と類縁疾患白血病 非定型白血病および特殊型 HTLV-1 陰性成人 T 細胞白血病] 別冊日本臨床 新領域別血液症候群シリーズ 血液症候群 (第 2 版) —その他の血液疾患を含めて—、23 (III):190-4, 2013.
5. 山野嘉久、宇都宮與ほか: [IX 造血器腫瘍と類縁疾患 白血病 非定型白血病および特殊型 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)] 別冊日本臨床 新領域別血液症候群シリーズ 血液症候群 (第 2 版) —その他の血液疾患を含めて—、23 (III): 195-9, 2013.
6. 宇都宮與、山野嘉久: [私のこの一枚 (105) 慢性型 ATL の自然寛解後に HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を発症した症例] 血液フロンティア 23: 301-06, 2013.

和文書籍

1. 宇都宮與: [成人T細胞白血病-リンパ腫] 今日の治療指針2014年—私はこう治療している. 山口徹・北原光夫監修, (株) 医学書院 (東京), p640-2, 2014.
2. 宇都宮與: [成人T細胞白血病—リンパ腫] カラーテキスト 血液病学 第 2 版. 木崎昌弘編著, (株) 中外医薬社(東京), p540-6, 2013.

2. 学会発表

1. Nakano N, Utsunomiya A, et al.: Extremely High Incidence of CMV-pp65 Antigenemia in ATLL Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 2013 ASBMT/ CIBMTR BMT tandem meetings, Salt Lake City, 2013.
2. Hasegawa A, Utsunomiya A, et al.: Identification of a novel HLA-DR1-restricted dominant epitope recognized by HTLV-1 Tax-specific CD4+ T-cells augmenting HTLV-1-specific CTL expansion in ATL patients after allogeneic HSCT. The 9th AACR-Japanese cancer association joint conference, Maui, 2013.

3. 中野伸亮、宇都宮與ほか：成人T細胞白血病・リンパ腫の同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス p65 抗原陽性に関する検討. 第 35 回日本造血細胞移植学会総会, 金沢, 2013.
4. Takeuchi S, Utsunomiya A et al.: A retrospective analysis of pre-transplant prognostic indices and overall survival after allogeneic stem cell transplantation in adult T-cell leukemia/lymphoma patients. EBMT, London, 2013.
5. 米倉健太郎, 宇都宮與ほか：皮膚病変を伴う ATL に対してモガムリズマブを使用した 5 例の検討. 第 53 回日本リンパ網内系学会総会, 京都, 2013.
6. 吉田雅明, 宇都宮與ほか：Cell cycle 関連遺伝子の異常は慢性型 ATLL の急性転化に関与する. 第 53 回日本リンパ網内系学会総会, 京都, 2013.
7. 佐藤妃映, 宇都宮與ほか：成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) における特異的 DNA メチル化と予後との相関. 第 102 回日本病理学会, 札幌, 2013.
8. 米倉健太郎, 宇都宮與ほか：皮膚病変を伴う ATL に対してモガムリズマブを使用した 5 例の検討. 第 53 回リンパ網内系学会総会, 京都, 2013.
9. Suehiro Y, Utsunomiya A, et al.: The phase-I study of a therapeutic vaccine to ATL patients with autologous dendritic cells pulsed with peptides corresponding to Tax-specific CTL epitopes. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
10. Utsunomiya A: Mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, is a potent therapeutic option for adult T-cell leukemia/lymphoma. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
11. Kinpara S, Utsunomiya A, et al.: Kannagi M: IFN- α suppresses HTLV-1 expression via PKR in infected cells and renders them susceptible to AZT through p53 activation in AZT/IFN - α treatment. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
12. Kannagi M, Utsunomiya A, et al.: Immunological control of HTLV-1: Prospective therapy towards prophylaxis of disease. 3rd International Symposium on HTLV-1, Tokyo, 2013.
13. Utsunomiya A :Development of anti-CCR4 humanized monoclonal antibody, Mogaamulizumab, for treatment of ATL and PTCL. 3rd International Symposium on HTLV-1, Tokyo, 2013.
14. Sato T, Utsunomiya A, et al.: Virus-induced CXCL10-CXCR3 positive feedback loop via astrocytes is critical for maintaining chronic inflammatory lesions in HAM/TSP. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
15. Oka T, Utsunomiya A, et al.: Sensitive detection and apoptotic cell death induction of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) cells with photodynamic actions. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
16. Yamano Y, Utsunomiya A, et al.:

- CXCL10 CXCL9 and neopterin in CSF are candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
17. Choi I, Utsunomiya A, et al.: The kinetics of HTLV-1 proviral load after allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced intensity conditioning regimen: a comparison with that from sibling donors and that from unrelated donors. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
 18. Yonekura K, Utsunomiya A et al.: Effect of a novel anti-CCR4 monoclonal antibody (Mogamulizumab) on skin lesions of adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL) and its adverse skin reactions (ASR). 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
 19. Hasegawa A, Utsunomiya A, et al.: Augmentation of donor-derived Tax-specific CTL responses by a novel Tax epitope-specific CD4+ helper T-cells in ATL patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
 20. Yamagishi M, Utsunomiya A, et al.: Molecular hallmarks of adult T cell leukemia: miRNA, epigenetics, and emerging signaling abnormalities. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
 21. Nakano K, Utsunomiya A, et al.: Disorders of the cMyb proto-oncogene expression and its significance in the course of ATL development. 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, 2013.
 22. 徳永雅仁, 宇都宮與ほか: 当院における JSPFAD 登録 HTLV-1 感染者の検討. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 23. 崔日承, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病リンパ腫に対する同種造血細胞移植の臨床研究. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 24. 金原秀一, 宇都宮與ほか, 神奈木真理: HTLV-1 感染 T 細胞に対するインターフェロン- α /AZT 併用効果の分子メカニズム. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 25. 中武彩子, 宇都宮與ほか: 血中可溶型 CADM1/TSLC1 測定による ATL 診断法の開発. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 26. 石原誠人, 宇都宮與ほか: 脳脊髄液プロテオーム解析によるヒト T リンパ好性ウイルス関連脊髄症 (HAM/TSP) に対する重症度診断アルゴリズムの構築. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 27. 佐藤妃映, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) における特異的 DNA メチル化と予後との相関. 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 28. 米倉健太郎, 宇都宮與ほか: ATL の皮

- 膚病変に対するモガムリズマブの効果と皮膚障害の検討. 第6回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
29. 岡剛史, 宇都宮與ほか: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 細胞の光動力学的反応による特異的細胞死の誘導. 第6回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 30. 中川翔太, 宇都宮與, : 成人 T 細胞白血病細胞におけるポリコームタンパク質の過剰発現機構の解析. 第6回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 31. 酒井直規, 宇都宮與ほか: ATL 細胞における p38 シグナル伝達系の異常と NF- κ B 経路への影響の解析. 第6回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 32. 矢持忠徳, 宇都宮與: ATL における Tumor initiating cell 探索の試み. 第6回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 33. 蓮井和久, 宇都宮與, : HTLV-1 キャリアーの抹消血組織標本での ATL 発症早期の病的状態の検索計画. 第6回 HTLV-1 研究会/シンポジウム, 東京, 2013.
 34. 鈴島仁, 宇都宮與ほか: 初発未治療 ATL に対する mLSG15 療法とモガムリズマブ併用 mLSG15 療法による第2相試験. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 2013.
 35. 米倉健太郎, 宇都宮與ほか: ATL の皮膚病変に対するモガムリズマブの効果と皮膚障害の検討. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 2013.
 36. Hasegawa A, Utsunomiya A et al.: 同種造血幹細胞移植後 ATL 患者からの新規 HTLV-1 特異的 CD4 エピトープの同定 (Identification of novel HTLV-1-specific CD4 epitopes in ATL patients after hematopoietic stem cell transplantation.). 第72回日本癌学会学術総会, 神奈川, 2013.
 37. 中野和民, 宇都宮與ほか: スプライシングと mRNA 品質管理機構の二重不全による ATL 細胞での PTC 含有異常転写産物の高発現とその影響. 第72回日本癌学会学術総会, 神奈川, 2013.
 38. Kinpara S, Utsunomiya A, et al.: Therapeutic mechanism of AZT/IFN- α treatment for ATL: Involvement of RNA-dependent protein kinase and p53 pathway インターフェロン α と AZT の併用は ATL 細胞に対し HTLV-I 遺伝子発現低下と p53 活性化を誘導する. 第72回日本癌学会学術総会, 神奈川, 2013.
 39. Takamori A, Hasegawa A, Utsunomiya A, et al.: Kinetics of Tax-specific CTL in ATL patients following hematopoietic stem cell transplantation from uninfected donors. 造血幹細胞移植後の ATL 患者における HTLV-1 Tax 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 応答の推移, 第72回日本癌学会学術総会, 神奈川, 2013.
 40. Suehiro Y, Utsunomiya A, et al.: The phase-I study of a therapeutic vaccine to ATL patients with autologous dendritic cells pulsed with Tax peptides ATL に対する HTLV-1 Tax 特異的 T 細胞応答賦活化ペプチドパルス樹状細胞を用いた免疫療法 第一相臨床試験. 第72回日本癌学会学術総会, 神奈川, 2013.
 41. Oka T, Utsunomiya A, et al.: Sensitive detection and cell death induced by ALA-mediated photodynamic actions in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. The 72st Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Yokohama, 2013.

42. Yamagishi M, Utsunomiya A, et al.: Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T: Diverse ways of modulating Polycomb group function and host epigenome in adult T cell leukemia. 第 75 回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013.
43. Nakano N, Utsunomiya A et al.: Multicolor FACS analysis of MRD and NK cells in ATLL patient using mogamulizumab after CBT. 第 75 回日本血液学会学術集会, 札幌, 2013.
44. 宇都宮 與: 高カルシウム血症と低ナトリウム血症. 第 51 回日本癌治療学会学術集会, 東京, 2013.
45. 藤川大, 宇都宮 與ほか: HTLV-1 タンパク質 Tax と Polycomb タンパク質 EZH2 との相互作用を介して宿主細胞のエピゲノムを攪乱し、腫瘍化の進行に寄与する. 第 61 回日本ウイルス学会学術集会, 神戸, 2013.
46. 山野嘉久, 宇都宮 與ほか: HAM における抗 CCR4 抗体製剤の有用性に関する検討, 第 25 回日本神経免疫学会学術集会, 山口, 2013.
47. 米倉健太郎, 宇都宮 與ほか: ATL 患者におけるモガムリズマブ投与後の皮膚障害の検討. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 金沢, 2013.
48. 中川翔太, 宇都宮 與ほか: 成人 T 細胞白血病におけるポリコムファミリーの過剰発現機構の解析. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2013.
49. 酒井直規, 宇都宮 與ほか: 成人 T 細胞白血病における p38 シグナル伝達系の異常とその意義. 第 36 回日本分子生物学会年会, 神戸, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

●分担研究報告書

「成人T細胞白血病リンパ腫に対するインターフェロン α とジドブジン併用療法の有用性の検証」臨床試験の実施に関する研究

分担研究者

氏名 丸山大 所属 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院

氏名 根津雅彦 所属 独立行政法人 国立がん研究センター東病院

氏名 飛内賢正 所属 独立行政法人 国立がん研究センター中央病院

研究要旨：成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)はRNA retrovirus ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)感染から多段階の遺伝子・蛋白発現異常を経て発症する難治性リンパ系腫瘍で、九州など西南日本に多発する。わが国では日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)リンパ腫班(LSG)による多施設共同臨床試験などによって併用化学療法と造血幹細胞移植療法が開発されてきた。一方、欧米ではインターフェロン α (IFN)とジドブジン(AZT)併用療法が標準治療の一つとされてきたが、両剤が本疾患へ保険適応外であることもあって、わが国では本併用療法は十分に検討されてこなかった。IFNとAZT併用療法の有効性と安全性をATLの臨床病態に基づいて検討することを目的として、JCOGプロトコール審査委員会で審査・承認されたindolent ATLに対する無治療経過観察との第III相試験(JCOG1111)をJCOG-LSGで2013年9月に開始した。早期・探索的臨床試験拠点の国立がん研究センター中央病院と東病院が患者登録を開始し、2例の登録に引き続いて、臨床研究中核病院が開始予定である。IFN/AZT療法群と無治療経過観察群のそれぞれ1例が試験治療を継続している。全LSG参加施設もIFN/AZT療法群の2例の安全性が確認された後に、先進医療Bで承認され次第順次登録を開始するための準備を、分担研究者、研究協力者（製薬企業担当者、JCOGデータセンター、各LSG施設研究者・薬剤部担当者・事務部担当者）と進めている。さらには本研究の附随研究を行うため、JCOGに新たに設けられたバイオバンクに末梢血試料の保存を開始した。希少疾患を対象とした本試験への適格患者のリクルートを促進するために、他のHTLV-1関連班と協同で、関連する学会・患者会、国立がん研究センターのウェブサイトでも本試験を公開した。IFN/AZT併用療法の有用性が検証された場合、両薬剤の本疾患に対する薬事法上の適応拡大の承認（効能追加）、保険適用を目指している。

A. 研究目的

インターフェロン α (IFN)とジドブジン(AZT)併用療法の効果と安全

性について、ATLの臨床・分子病態と関連づけて評価する。

B. 研究方法

1) 臨床試験プロトコルの立案・作成

a) 臨床試験に用いる IFN/AZT 併用レジメンの用法・用量の決定

既報の IFN/AZT 併用療法の結果を詳細に検討し、更に、海外の研究者と協議して、検討対象とする併用レジメンの用法・用量を決定する。

b) 病型・リスク群などの層別化および適格規準の設定

IFN/AZT 療法の既報における有効性を病型・予後因子別に解析し、本療法の有効性が期待できる患者集団を特定する。

c) 効果判定規準の作成

ATL は病変の分布、腫瘍形成性、白血病化、皮膚浸潤の有無、日和見感染症、高カルシウム血症の合併など、極めて多様性に富む臨床病態を示すため、これらを考慮した ATL に特化した効果判定規準を作成する。

d) 試験デザインと必要症例数/登録・追跡期間の設定

(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) 研究実施計画書に関する 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患者本人に対して十分な説明を行い、考慮の時間を設けた後に、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受ける。

C. 研究結果

1) 本プロトコル作成小委員会、JCOG リンパ腫グループのプロトコル検討委員会において臨床試験計画に関する討議を積み重ね、以下に関する合意を得た。

a) 患者選規準

i) 細胞学的または組織学的に末梢 T 細胞腫瘍

ii) 血清抗 HTLV-1 抗体陽性

iii) くすぶり型あるいは予後不良因子を有しない慢性型

iv) 15 歳以上、75 歳未満。

v) Performance status (PS) 0-2。

vi) 化学療法・IFN 療法未実施

vii) 主要臓器機能が保たれている。

viii) 患者本人からの文書同意取得

b) プロトコル治療

試験治療：IFN と AZT を併用し、28 日毎に反復投与する。

i) Interferon α (IFN) 療法

スミフェロン DS 600 万単位を連日皮下注(最初の 1 週間は半量：600 万単位週 3 回もしくは 300 万単位連日)

ii) Zidovudine (AZT) 療法

レトロビルカプセル (100 mg) 6 カプセルを分 3 で連日内服

奏効が 3 サイクル(12 週)以上持続すれば、両薬剤とも 50%に減量する。

標準治療 ; Watchful waiting (病状が悪化するまで無治療経過観察)

c) エンドポイントと統計学的考察

本試験の primary endpoint を 2 年生存割合、secondary endpoints を 2 年無増悪生存割合、全奏効割合、有害事象発生割合、増悪様式とする。

無治療経過観察による長期追跡例のうち年齢と病型で本試験の適格規準を満たした 67 例の 2 年生存割合 65%を閾値とし、IFN/AZT 併用療法の 2 年生存割合の期待値を 80%とした場合、有意水準片側 5%、検出力 80%での二項分布に基づく必要症例数は 54 例となる。登録期間 3 年、追跡期間 2 年、総研究期間 5

年とする。

2) 上記第 III 相試験計画のプロトコールコンセプトを作成し、JCOG プロトコール審査委員会に提出し、JCOG 運営委員会においてプロトコールが承認された。

3) JCOG データセンターの支援を受けつつ、本プロトコール最終化作業を行い、フルプロトコールを JCOG プロトコール審査委員会に提出し、2012 年 4 月に審査・承認された。

4) IFN, AZT と他疾患に対する国内既承認薬剤であるが、ATL に対する適応がないため、保険既承認薬剤を前提とする通常の JCOG 臨床試験の設定では本試験実施は極めて困難である。そこで、平成 20 年度から開始された高度医療評価制度に申請して、当該製薬企業から両薬剤を入手して臨床試験を実施すべく、厚生労働省医政局研究開発振興課、医薬品医療機器審査機構、両薬剤を販売している製薬企業側との協議、調整を重ねた。

5) 2012 年 10 月からの制度変更（高度医療評価制度から先進医療 B 制度への移行）後に、LSG 基幹施設の IRB 承認を経て 2012 年 12 月に先進医療 B として本試験を申請したところ、これまでに日本で臨床使用実績のない治療法であったことから、早期・探索的臨床試験拠点、臨床試験中核病院での少数例での安全性の確認を前提として、翌 2013 年 7 月に承認された。これを受けて、未治療低悪性度 ATL 患者に対する、より有用な治療法を開発するため、先進医療 B 評価制度によって、「ATL に対するインターフェロン α /ジドブジン併用療法と Watchful Waiting 療法の第 III 相ランダム化比較試験（JCOG1111）」の患者登録を JCOG-LSG で 2013 年 9 月に開始した。

6) 現在は、我々の 2 施設が試験を開始し 2 例が登録されたのに引き続いて、臨床試験中核病院が試験を開始予定である。IFN/AZT 療法群と無治療経過観察群のそれぞれ 1 例は試験治療を継続している。全 LSG 参加施設も、IFN/AZT 療法群の 2 例の安全性が確認された後に、先進医療 B で承認され次第、順次登録

を開始するための準備を、分担研究者、研究協力者（製薬企業担当者、JCOG データセンター、各 LSG 施設研究者・薬剤部担当者・事務部担当者）と進めている。

6) 希少疾患を対象とした本試験への適格患者のリクルートを促進するために、関連する学会、国立がん研究センター、関連する患者会のウェブサイトで本試験を公開した。

D. 考察

1) 本研究の必要性

HTLV-1 キャリアのうち毎年数千人に 1 人が ATL を発症すると考えられる。1986 年に開始された献血ドナーの HTLV-1 抗体スクリーニングに加えて、HTLV-1 抗体陽性妊婦の母乳遮断による母児間感染対策の有効性が示唆されたものの、後者は全国的に実施されたわけではないこともあって、関東地区などにおける HTLV-1 キャリアの増加が示唆されている。

また、我が国に 100 万人以上現存する HTLV-1 キャリアの高齢化に伴い、新規 ATL 患者は増加している。

欧米では ATL 治療に IFN/AZT 併用療法が汎用されてきた。一方、わが国では両剤が本疾患へ適応外のため本療法の有効性、安全性などに関するデータがない。

2) 本研究の特色・独創的な点

我々はこれまで HTLV-1 感染から ATL 発症に至る臨床的/分子生物学的な病態解析とその治療/予防に関する研究を進めてきた。特に、化学療法の臨床試験研究を継続的に実施し、aggressive ATL に対する標準的化学療法を確立し、造血幹細胞移植療法、抗体療法、分子標的療法の検討も進めてきた。2007 年の国際レトロウイルス会議において、欧米での meta-analysis により、IFN/AZT 併用療法が indolent ATL に有望であること（J Clin Oncol 2010;28:4177-83）、日本から同病型患者の無治療経過観察による長期予後は比較的不良である旨が報告された（Blood

2010;115:4337-43)。

本研究ではATLの臨床病態とIFN/AZT療法の有効性の関連について検討する。これは患者発生が多く、臨床試験実施体制の整った日本でしかできない研究であり、独創性が高く、国際的貢献が期待できる。これまで研究実績を上げてきた研究者により行われるので、着実な成果が期待できる。

本研究は、厚生労働省が行っているHTLV-1総合対策の中でも、関連疾患の中で最多であるATLに対する海外で頻用されてきた治療の有用性の検証とその日本への導入を目指すものである。

さらに本試験は恒常的な多施設共同臨床試験グループであるJCOGで初の先進医療B制度下の臨床試験であり、本試験の実施に伴って得られるノウハウは今後他の先進医療B制度下でのJCOG試験やJCOG以外のグループの試験にも活用されることが期待でき、間接的な社会貢献も大きいと見込まれる。

E. 結論

JCOG、厚生労働省、医薬品・医療機器審査機構、製薬企業などと検討を積み重ね、欧米でATL治療に汎用されてきたIFN + AZT併用療法の国内 indolent ATL 患者に対する有用性評価を目的とする第III相試験(JCOG11121)を先進医療B評価制度によって開始した。JCOGプロトコル審査委員会・JCOG運営委員会によりプロトコルコンセプトとフルプロトコルが審査・承認され、速やかに患者登録を開始した。

早期探索拠点病院である我々の2施設で2例が登録されたのに引き続いて、臨床試験中核病院が可及的速やかに試験を開始予定である。全LSG参加施設も試験治療の安全性が確認された後に、先進医療Bで承認され次第順次登録を開始するための準備を進めている。また本研究の附随研究を行うため、JCOGに新たに設けられたバイオバンクに末梢血試料の保存を開始した。

希少疾患を対象とした本試験への適格患者のリクルートを促進するために、他のHTLV-1関連班と協同で、関連する学会・患者会、国立がん研究センターのウェブサイトでも本試験を公開した。

IFN/AZT併用療法の有用性が検証された場合、両薬剤の本疾患に対する薬事法上の適応拡大の承認（効能追加）、保険適用を目指している。

F. 健康危険情報

これまでにIFN + AZT併用療法群とWatchful waiting群に1例ずつが登録されたが、有害事象報告の対象となる健康危険情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tobinai K: Subcutaneous rituximab: a more practical approach? Linked commentary for the article that will be published in the Lancet Oncology: Pharmacokinetics, safety, and efficacy with subcutaneous rituximab in follicular lymphoma: results from stage 1 of the randomised phase 3 SABRINA study written by Davies, et al., Lancet Oncol, in press.
2. Ogawa Y, Tobinai K, et al.: Erratum to: A phase I/II study of ofatumumab (GSK1841157) in Japanese and Korean patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia. Int J Hematol. 98:164-70, 2013
3. Tamura S, Tobinai K, et al.: Epstein-Barr virus-associated enteropathy as a complication of infectious mononucleosis mimicking peripheral T-cell lymphoma. Intern Med. 52:1971-5, 2013.

4. Maeshima AM, Tobinai K, et al.: Prognostic implications of histologic grade and intensity of Bcl-2 expression in follicular lymphomas undergoing rituximab-containing therapy. *Hum Pathol* 44:2529-35,2013.
5. Ogawa Y, Tobinai K, et al.: A phase I/II study of ofatumumab (GSK1841157) in Japanese and Korean patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Int J Hematol*. 98:164-70,2013.
6. Tsukasaki K, Tobinai K: Biology and treatment of HTLV-1 associated T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol*, 26:3-14, 2013.
7. Ohmachi K, Tobinai K, et al.: Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 31:2103-9, 2013.
8. Ogawa Y, Tobinai K, et al.: Phase I/II study of bortezomib-melphalan-prednisolone for previously untreated Japanese patients with multiple myeloma. *Cancer Sci* , 104:912-9,2013.
9. Maeshima AM, Tobinai K, et al.: Clinicopathological prognostic indicators in 107 patients with diffuse large B-cell lymphoma transformed from follicular lymphoma. *Cancer Sci* 104:952-7, 2013.
10. Yamasaki S, Tobinai K, et al.: Diagnosis and evaluation of intestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens. *Int J Hematol*, 97:421-6, 2013.
11. Maeshima AM, Tobinai K, et al.: Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with a CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy. *Am J Surg Pathol*, 37:563-70, 2013.
12. Ogura M, Tobinai K, et al.: Lymphoma Study Group (LSG) of Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Phase II study of ABV (doxorubicin with increased dose, bleomycin and vinblastine) therapy in newly diagnosed advanced-stage Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9705). *Leuk Lymphoma*, 54:46-52, 2013.
13. Ogura M, Tobinai K, et al, : Phase I study of obinutuzumab (GA101) in Japanese patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Sci* , 104:105-10,2013.
14. Tsukasaki K, Tobinai K: Clinical Trials and Treatment of ATL. *Leuk Res Treatment*. 101754,2012.
15. Tobinai K: Guest editorial: Management of malignant lymphoma is continuously improving. *Int J Hematol*. 96:533-4,2012.
16. Yamaguchi M, Tobinai K, et al, : Concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: an updated analysis of the Japan clinical oncology group study JCOG0211 *J Clin Oncol*, 10:30:4044-6,2012.
17. Nomoto J, Tobinai K, et al.:Deletion of the TNFAIP3/A20 gene detected by FICTION analysis in classical

- Hodgkin lymphoma. BMC Cancer, 12:457, 2012.
18. Munakata W, Tobinai K, et al.: Carcinoma of donor origin after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. Am J Surg Pathol, 36:1376-84, 2012.
 19. Maeshima AM, Tobinai K, et al.: Bcl-2, Bcl-6, and the International Prognostic Index are prognostic indicators in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy. Cancer Sci, 103:1898-904, 2012.
 20. Tobinai K, et al.: Targeting chemokine receptor CCR4 in adult T-cell leukemia-lymphoma and other T-cell lymphomas. Curr Hematol Malig Rep, 7:235-40, 2012.
 21. Mitrovic Z, Tobinai K, et al.: The prognostic significance of lymphopenia in peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphomas: a study of 826 cases from the International Peripheral T Cell Lymphoma Project. Am J Hematol, 87:790-4, 2012.
 22. Tsukasaki K, Tobinai K. Clinical trials and treatment of ATL. In Special Issue on HTLV-1 Infection and Its Associated Diseases. Leuk Res Treat 2012, Volume 2012, Article ID 101754, 12 pages, doi:10.1155/2012/101754.
 23. Tada K, Tobinai K, et al.: Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma associated with follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma. Am J Hematol, 87:770-5, 2012.
 24. Tada K, Tobinai K, et al.: Stenotrophomonas maltophilia infection in hematopoietic stem cell transplant recipients: high mortality due to pulmonary hemorrhage. Bone Marrow Transplant, 48:74-9, 2012.
 25. Ishida T, Tobinai K, et al.: Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma. J Clin Oncol, 30:837-42, 2012.
 26. Azuma T, Tobinai K, et al.: Phase II study of intensive post-remission chemotherapy and stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study 9402. Jpn J Clin Oncol, 42:394-404, 2012.
 27. Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Lymphoma Study Group of JCOG. Jpn J Clin Oncol, 42:85-95, 2012.
 28. Wada H, Tobinai K, et al.: Phase I study of oral histone deacetylase (HDAC) inhibitor vorinostat in Japanese patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). J Dermatol, 39:1-6, 2012.
 29. Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of BCX1777 (forodesine), an oral purine nucleoside phosphorylase inhibitor, in patients with relapsed or refractory T/NK-cell malignancies. Cancer Sci, 103:1290-5, 2012.
 30. Maeshima A-M, Tobinai K, et al.: Bcl-2 positivity, Bcl-6 negativity, and high International Prognostic Index are significant poor prognostic parameters in 285 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated

- by chemotherapy with rituximab. Cancer Sci, 103:1898-904, 2012.
31. Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of anti-CD22 immunoconjugate inotuzumab ozogamicin (CMC-544) plus rituximab in Japanese patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer Sci, 103:933-8, 2012.
 32. Kagami Y, Tobinai K, et al.: CHOP therapy in newly diagnosed Japanese patients with lower risk aggressive lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study, JCOG9508. Int J Hematol, 96:74-83, 2012.
 33. Ogura M, Tobinai K, et al.: Phase I study of ofatumumab, a human anti-CD20 antibody, in Japanese patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma. Jpn J Clin Oncol. 43:466-75, 2013
 34. Maeshima AM, Tobinai K, et al.: Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy. Am J Surg Pathol. 37:563-70, 2013
 35. Ohmachi K, Tobinai K, et al.: Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. 10;31:2103-9, 2013
 36. Tsukasaki K, Tobinai K, et al.: Adult T-cell leukemia-lymphoma. Chapter 114, Clinical Oncology 5th Edition, Elsevier, in press.
 37. Hiramoto N, Tobinai K, et al.: Ewing sarcoma arising after treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Jpn J Clin Oncol, 43:417-21, 2013
 38. Tobinai K: Guest editorial: Management of malignant lymphoma is continuously improving. Int J Hematol, 96:533-4, 2012.
 39. Yamaguchi M, Tobinai K: NK-cell neoplasms. T-Cell Lymphomas. Foss F (ed.), pp.87-104, Humana Press/Springer, 2013.
 40. Tsukasaki K, Tobinai K: HTLV-1-associated T-cell diseases. T-Cell Lymphomas. Foss F (ed.), pp.113-136, Humana Press/Springer, 2013.
 41. Tsukasaki K, Watanabe T, Tobinai K: Adult T-cell leukemia-lymphoma. Chapter 108, pp. 2076-2092, Clinical Oncology 5th Edition, Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Philadelphia, PA, 2014.
 42. 飛内賢正: 血液腫瘍に対して開発中の注目すべき新薬: Overview. 血液内科 66:1-6, 2013.
 43. 福原 傑、飛内賢正: B細胞性慢性リンパ性白血病に対する抗体薬の臨床開発: alemtuzumab と ofatumumab. 血液内科 66:26-32, 2013.
 44. 飛内賢正: Overview. 臨床血液学: 今後の展望 (2012 年版): リンパ系疾患. 臨床血液 53:143-4, 2012.
 45. 飛内賢正: 低悪性度 B 細胞リンパ腫/マントル細胞リンパ腫に対するベンダムスチン. Annual Review 血液 2012, IV. リンパ球系、中外医学社、pp. 151-8, 2012.
 46. 飛内賢正: 低悪性度 B 細胞リンパ腫に対する R-CHOP 療法の有効性を如何に改善するか? 臨床血液 53:609-17, 2012.
 47. 飛内賢正ほか: Round Table Discussion: 中・高悪性度 B 細胞リンパ