

平成 25 年 1 月末現在、5 症例同意取得、登録した。現在まで計 21 症例に対してプロトコル治療、追跡調査実施中である。

現在までのところプロトコル治療実施上、特に大きな問題無く、当施設では重篤な有害事象は発生していない。また追跡不能例もなく、全症例追跡中である。

D. 考察

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫治療におけるリツキシマブの有用性は確立しているものの、リツキシマブの最適投与方法に関しては、いまだ十分な検討が行われていない。リツキシマブの血中濃度と治療効果との相関を示唆する報告もあるが、明確な結論は得られていない。本臨床試験では、治療初期にリツキシマブの血中濃度を高値に維持することにより、化学療法と併用時のリツキシマブの血中濃度と治療効果との関係の検証を目的としている。この結果で、有用なリツキシマブの投与方法が確立されることが期待され、その結果が待たれる。

プロトコル改正後、東日本大震災の影響で症例登録が困難な時期があったが、徐々にプロトコル改正の効果が表れて症例集積が進行しつつある。今後、より他施設との連携強化に努め、症例集積を進めることが重要であると考えられた。

E. 結論

JCOG0601 のプロトコル承認後、症例登録を継続。本年度計 5 症例を登録し、これまで登録の 16 症例を含め計 21 症例に対して、プロトコル治療、追跡を実施した。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogura M, Itoh K, Ishizawa K, Kobayashi Y, Tobinai K, Kinoshita T, Hirano M, Ueda R, Shibata T, Nakamura S, Tsukasaki K, Hotta T, Shimoyama M, Morishima Y; the members of the Lymphoma Study Group of JCOG (JCOG-LSG). 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*. 2012 Jun 20.
2. Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, Ishizuka N, Kobayashi Y, Isobe Y, Ishizawa K, Maseki N, Itoh K, Usui N, Wa+sada I, Kinoshita T, Hotta T, Tsukasaki K, Oshimi K. Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: An Updated Analysis of the Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol* 2012 ;30;32 : 4044-4046
3. Kameoka Y, Takahashi N, Ishizawa K, Kato Y, Ito J, Sasaki O, Murai K, Noji H, Hirokawa M, Tajima K, Shichishima T, Ishida Y, Harigae H, Sawada K. Safety and feasibility of high-dose ranimustine (MCNU), carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide (MCVC) therapy followed by autologous stem cell transplantation for malignant lymphoma *Int J Hematol* 2012;96;624-630
4. Tagami K, Tanda S, Kato H, Tashiro A, Saji K, Komaru T, Tanida M, Nakura H, Ishizawa K.

Detection of asymptomatic cardiac metastasis and successful salvage chemotherapy comprising a prednisone, Etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide regimen in an elderly Japanese patient suffering from a delayed recurrence of diffuse large B-cell lymphoma. Case Rep Oncol 2012 :62-68.

なし
3. その他
なし

2. 学会発表

1. Fukuhara N, Ichikawa S, Suzuki M, Nakajima S, Okitsu Y, Katsuoka Y, Kohata K, Fujiwara T, Onishi Y, Yamamoto J, Yokoyama H, Fujiwara M, Meguro K, Takahashi T, Ishikawa I, Ishizawa K, Kameoka J, Ichinohasama R, Hariage H. A clinicopathological analysis of extranodal NK/T-cell lymphoma in younger adults:MIYAGI study. 第74回日本血液学会学術集会・総会 2012.10.19-21
2. Nakaseko C, Ishizawa K, Ogura M, Chiba S, Tabata Y, Tobinai K. A Japanese Phase I study of anti-CD52 alemtuzumab in relapsed or refractory B-Cell CLL. 第74回日本血液学会学術集会・総会 2012.10.19-21
3. Ishizawa K, Suzuki T, Ando K, Oh S Y, Kim W S, Tanaka Y, Shimamoto T, Tobinai K, Ogura M. Phase II study of vorinostat for relapsed/refractory indolent B-NHL or mantle cell lymphoma. 第74回日本血液学会学術集会・総会 2012.10.19-21

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

分担研究報告書

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

分担研究者 永井宏和（国立病院機構名古屋医療センター）

研究要旨：

進行期びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の標準療法であるキメラ型抗 CD20 抗体リツキシマブ (R)-CHOP 療法における R の併用療法の最適化を図り、新たな標準療法の確立を目指す。本試験 (JCOG0601 試験) は 2007 年 12 月に登録を開始された。2013 年 1 月 1 日現在の登録数は目標の 360 例中 286 例である。本年度当施設からの登録は 3 症例であった。全例重篤な有害事象を発症することなく試験治療を終了 (継続) した。

A. 研究目的

本研究の目的は未治療の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL) 患者を対象として、標準療法である 8 コースの CHOP 療法の各コースに rituximab 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 rituximab 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 相試験により検証し (JCOG0601 試験)、当該疾患の標準療法の重要なエビデンスの創出することである。

B. 研究方法

対象：組織学的に DLBCL と診断された症例であり、20 歳以上 79 歳以下で適切な臓器機能が保たれており試験の参加について患者本人から文書による同意が得られている。

方法：8 コースの CHOP 療法の各コースに Rituximab を計 8 回投与する方法 (R-CHOP 療法群) と CHOP 療法開始から Rituximab 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し比較する。

第 II 相部分と第 III 相部分からなる。

Primary endpoint

第 II 相部分：完全奏効割合

第 III 相部分：無増悪生存期間

Secondary endpoint

第 II 相部分：無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

第 III 相部分：全生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

第 II 相部分から第 III 相部分への移行は RW-CHOP 療法群の登録が 68 例になった時点での完全奏効割合と安全性によって決定される。

予定登録症例数

第 II 相部分：RW+CHOP 療法群 68 例

第 III 相部分：各群 180 例 計 360 例 (第 II 相部分を含む)

データ管理

JCOG データセンターにて一元的にデータ管理される。

モニタリング

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年 2 回定期モニタリングが行われる。

監査

JCOG では、研究の科学的・倫理的な質の向

上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。
(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言および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。

C. 研究結果

分担研究者として当試験に参加し症例登録を行った。本年度は3症例の登録であった。当試験のインフォームドコンセントは5例に実施された。RW+CHOP 療法群に1症例、R-CHOP 療法群に2症例が割り付けられた。2症例は予定治療を終了し、1症例は治療継続中である。現時点で報告義務のある有害事象の発生はない。

D. 考察

標準 R-CHOP 療法は進行期 DLBCL に対する標準治療である。R-CHOP 療法はリツキシマブを併用した免疫化学療法である。欧米諸国では多くの臨床試験で化学療法の強度を高めるなどの試みがなされてきたが、現時点で R-CHOP 療法に優る治療法の確立はない。JCOG0601 試験は通常化学療法である CHOP 療法の強度は変更せず、免疫抗体療法部分であるリツキシマブ投与を治療開始時に集中させる RW+CHOP 療法を試験治療として通常 R-CHOP 療法と比較する。RW+CHOP 療法の有効性が当試験にて通常 R-CHOP 療法を上回れば新たな標準治療の確立につながる。RW+CHOP 療法は通常 R-CHOP 療法と比較して有害事象頻度に大きな差はないことが予想されている。本試験により DLBCL に対する化学療法とリツキシマブの併用法の最適化が検討できれば、再発症例を含め応用可能な知見が得られると考えられる。

E. 結論

JCOG0601 試験は無作為比較試験ではあるが、同意取得率は低いと考えられる。現在炉特状況は堅調であり、研究予定期間内の登録終了が期待される。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 <英文>

- 1) Kihara R, Watanabe T, Yano T, Uike N, Okamura S, Kawano F, Hanada S, Sunami K, Inoue N, Sawamura M, Yoshida S, Shimomura T, Kitano K, Kojima Y, Horibe K, Nagai H; Prognosis of mature T cell lymphoma is poorer than that of diffuse large B cell lymphoma in IPI low-risk group, but not in intermediate- and high-risk groups. *Int J Hematol*. 98(1):98-102, 2013
- 2) Ohashi H, Arita K, Suzuki Y, Tomita A, Naoe T, Hattori A, Tatsumi Y, Kato K, Nagai H; Iron chelation therapy for a case of transfusion-independent MDS-RARS with significant iron overload. *Int J Hematol*. 98(1):151-153, 2013
- 3) Hagiwara S, Yotsumoto M, Odawara T, Ajisawa A, Uehira T, Nagai H, Tanuma J, and Okada S; Non-AIDS-defining hematological malignancies in HIV-infected patients: an epidemiological study in Japan. *AIDS*. 27(2): 279-283, 2013
- 4) Yasuda T, Suzuki R, Ishikawa Y, Terakura S, Inamoto Y, Yanada M, Nagai H, Ozawa Y, Ozeki K, Atsuta Y, Emi N, Naoe T; Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and cefepime in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis*. 2013 [Epub ahead of print]
- 5) Hagiwara K, Ito H, Murate T, Miyata Y, Ohashi H, and Nagai H; PROX1 overexpression inhibits protein kinase C beta II transcription through promoter DNA methylation. *Genes Chromosomes Cancer*. 51(11):1024-1036, 2012

- 6) Yotsumoto M, Hagiwara S, Ajisawa A, Tanuma J, Uehira T, Nagai H, Fujikawa Y, Maeda S, Kitano K, Arima N, Uno K, Iwai T, Hongo I, Ota Y, Fukutake K, and Okada S; Clinical characteristics of human immunodeficiency virus-associated Hodgkin lymphoma patients in Japan. *Int J Hematol* 96(2):247-53, 2012
- 7) Ogura M, Tsukasaki K, Nagai H, Uchida T, Oyama T, Suzuki T, Taguchi J, Maruyama D, Hotta T, Tobinai K; Phase I study of BCX1777 (forodesine) in patients with relapsed or refractory peripheral T/natural killer-cell malignancies. *Cancer Sci* 103(7):1290-5, 2012
- 8) Imajo K, Ueda Y, Kawano F, Sao H, Kamimura T, Ito Y, Mugitani A, Suzuki K, Uike N, Miyamura K, Uski K, Morimatsu Y, Akiyama N, Nagai H, Ohara A, Tanimoto M, Takaki K, Chayama K, Urabe M, Nagatoshi Y, Tamura K; A phase III study of the efficacy and safety of meropenem in patients with febrile neutropenia. *The Japanese journal of antibiotics* 65(4):271-87, 2012
- 9) 永井宏和. 悪性リンパ腫—治療のポイント. 日本内科学会誌 101(8): 2322-2329, 2012
- 10) 永井宏和. 古典ホジキンリンパ腫の診断と治療. 日本臨床 70(suppl.2): 568-576, 2012
- 11) 永井宏和. 結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫の診断と治療. 日本臨床 70(suppl.2): 561-567, 2012
- 12) 永井宏和. ホジキンリンパ腫の分類と病期. 日本臨床 70(suppl.2): 553-560, 2012
- 13) 永井宏和. 進行期ホジキンリンパ腫に、ABVD 療法を超える治療はあるか? 「EBM 血液疾患の治療 2013-2014」 金倉 謙、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸編 中外医学社 pp329-334 2012
- 14) 永井宏和. 再発・難治性の低悪性度 B 細胞性リンパ腫に対する治療戦略. *Medical Practice* 29(3): 1363-1368
- 15) 永井宏和. ホジキンリンパ腫に対する薬物療法. *臨床腫瘍プラクティス* 8(3): 215-221
- 16) 永井宏和. 治療効果判定の実際と注意点. 「若手医師のためのリンパ腫セミナー」 日本リンパ網内系学会編集 pp38-43, 2012
- 17) 永井宏和. 濾胞性リンパ腫の risk grouping と治療開始規準-FLIPI, FLIPI2, GELF 規準など. *血液内科* 65(1): 53-57, 2012
- 18) 永井宏和. HIV1 関連悪性腫瘍. 「新臨床腫瘍学 (改訂第 3 版)」日本臨床腫瘍学会編、南江堂 pp597-602, 2012
- 19) 永井宏和. 非ホジキンリンパ腫. 「今日の治療指針 2013 年版」山口徹、北原光夫、福井次矢編、医学書院 pp612-617, 2013
1. 学会発表
(国際学会)
- 1) Yasuhiko Miyata, Yuki Kojima, Hiroyuki Nakamura, Hideyuki Yamamoto, Hiroatsu Iida, Haruhiko Ohashi, Yasue Hayakawa, Tomoko Okano, Hirokazu Nagai. Single-Institute Surveillance of Blood-Stream Infections by Stenotrophomas Maltophilia Among Patients with Hematological Diseases. 54th American Society of Hammatology, Dec 8-11, 2012, Atlanta, USA
- 2) Kazumi Hagiwara, Yuki Kojima, Yasuhiko Miyata, Hirakazu Nagai. Cytotoxic Effect of Bendamustine Combined with Kinase Inhibitors in Hematologic Cell Lines 54th American Society of Hammatology, Dec 8-11, 2012, Atlanta, USA
- (国内学会)
- 1) 藤井 芙有, 大橋春彦, 山本秀行, 小島勇貴, 杉本恭子, 宮田泰彦, 加藤千明, 飯田浩充, 永井宏和. アザンチジンの長期投与を行った MDS の 1 例、第 1 回日本血液学会東海地方会、名古屋、平成 24 年 4 月 21 日
- 2) 中村裕幸、山本秀行、小島勇貴、杉本恭子、宮田泰彦、加藤千明、大橋春彦、飯田浩充、市原周、森谷鈴子、堀田知光、永井宏和.

- 異所性に MALT リンパ腫とマントル細胞
リンパ腫様 B 細胞性増殖を認めた一例、第
52 回日本リンパ腫内系学会総会、福島、平
成 24 年 6 月 14-16 日
- 3) 中村あゆみ、山本秀行、小島勇貴、宮田泰
彦、飯田浩充、野村敏治、永井宏和。再発・
難治性多発性骨髄腫に対するレナリドマ
イド治療の治療効果と有害事象の検討
第 37 回日本骨髄腫学会学術集会、京都、
平成 24 年 7 月 7-8 日
 - 4) 小島勇貴、萩原將太郎、山本秀行、上平朝
子、味澤篤、北中明、田沼順子、岡田誠治、
永井宏和。AIDS 関連 Burkitt リンパ腫の臨
床的特徴と予後の検討 第 10 回日本臨床
腫瘍学会学術集会、大阪、平成 24 年 7 月
26-28 日
 - 5) 杉山圭司、小島勇貴、山本秀行、杉本恭子、
宮田泰彦、加藤千明、飯田浩充、大橋春彦、
堀田知光、永井宏和。眼付属器 Follicular
Lymphoma の検討 第 10 回日本臨床腫瘍
学会学術集会、大阪、平成 24 年 7 月 26-28
日
 - 6) 中井真由美、小島勇貴、吉田美紀、坪井理
恵、小暮啓人、北川智余恵、永井宏和、坂
英雄。高齢者悪性リンパ腫患者の外来
R-CHOP 療法における安全性の検討 第
10 回日本臨床腫瘍学会学術集会、大阪、平
成 24 年 7 月 26-28 日
 - 7) 宮田泰彦、萩原和美、渡邊章子、永井宏和。
白血病細胞株において Bcl-2 の発現はスト
ローマ細胞との接着により亢進し、薬剤耐
性を誘導する 第 71 回日本癌学会学術総
会 札幌、平成 24 年 9 月 19-21 日
 - 8) 萩原和美、宮田泰彦、永井宏和。血液腫瘍
細胞に対するベンダマスチンとキナーゼ
阻害剤併用による殺細胞効果の検討 第
71 回日本癌学会学術総会 札幌、平成 24
年 9 月 19-21 日
 - 9) Naoto Ikeda, Kazutaka Sunami, Morio
Sawamura, Hiromasa Niimi, Ilseung Choi,
Michihiro Hidaka, Takuya Komeno, Shuichi
Hanada, Shinichiro Yoshida, Takeshi
Shimomura, Isao Yoshida, Makoto Takeuchi,
Akiko Saito, Keizo Horibe, Hirokazu Nagai.
The incidence of herpes zoster in
bortezomib-treated multiple myeloma. 第 74
回日本血液学会学術集会、京都、平成 24
年 10 月 19-21 日
 - 10) Hagiyara Kazumi, Miyata Yasuhiko, Hirokazu
Nagai. Cytotoxicity of bendamustine combined
with new generation kinase inhibitors in
lymphoid cell lines. 第 74 回日本血液学会学
術集会、京都、平成 24 年 10 月 19-21 日
 - 11) Hideyuki Yamamoto, Yasuhiko Miyata,
Hiroyuki Nakamura, Yuki Kojima, Kyoko
Sugimoto, Chiaki Kato, Hiroatsu Iida, Haruhiko
Ohashi, Hirokazu Nagai. Clinical features and
outcomes of intestinal aggressive B-cell
lymphoma. 第 74 回日本血液学会学術集会、
京都、平成 24 年 10 月 19-21 日
 - 12) Yasuhiko Miyata, Hiroyuki Nakamura,
Hideyuki Yamamoto, Yuki Kojima, Kyoko
Sugimoto, Chiaki Kato, Hiroatsu Iida, Haruhiko
Ohashi, Hirokazu Nagai. Retrospective analysis
of elderly patients with diffuse large B-cell
lymphoma in rituximab era. 第 74 回日本血液
学会学術集会、京都、平成 24 年 10 月 19-21
日
 - 13) Hiroyuki Nakamura, Yuki Kojima, Haruhiko
Ohashi, Tomonobu Nakamura, Hideyuki
Yamamoto, Kyoko Sugimoto, Yasuhiko Miyata,
Chiaki Kato, Hiroatsu Iida, Hirokazu Nagai.
Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP)
after pneumococcal conjugate vaccination. 第
74 回日本血液学会学術集会、京都、平成
24 年 10 月 19-21 日
 - 14) Keiji Sugiyama, Yuki Kojima, Hiroyuki
Nakamura, Hideyuki Yamamoto, Kyoko
Sugimoto, Yasuhiko Miyata, Chiaki Kato,
Hiroatsu Iida, Haruhiko Ohashi, Tomoko
Okano, Yasue Hayakawa, Hirokazu Nagai.
Retrospective analysis of blood-stream

- infections by *Stenotrophomonas maltophilia* in acute leukemia. 第74回日本血液学会学術集会、京都、平成24年10月19-21日
- 15) Yuki Kojima, Haruhiko Ohashi, Hiroyuki Nakamura, Hideyuki Yamamoto, Yasuhiko Miyata, Kyoko Sugimoto, Chiaki Kato, Hiroatsu Iida, Hirokazu Nagai. Azacitidine treatment for patients with myelodysplastic syndrome: Single institute experience. 第74回日本血液学会学術集会、京都、平成24年10月19-21日
- 16) 長谷川祐太, 宮田泰彦, 中村裕幸, 山本秀行, 小島勇貴, 杉本恭子, 加藤千明, 飯田浩充, 大橋春彦, 永井宏和. R-DeVIC療法施行中に Ifosfamide 脳症を呈した悪性リンパ腫の1例、第218回日本内科学会東海地方会例会、名古屋、平成24年10月28日
- 17) 富田保志, 永井宏和. 特異な肺血流シンチ画像を呈した呼吸不全を主訴とするびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の1例 第218回日本内科学会東海地方会例会、名古屋、平成24年10月28日
- 18) 岡野朋子, 小川結加, 早川恭江, 飯田浩充, 永井宏和, 宮田泰彦. 血液疾患患者における *Stenotrophomonas maltophilia* 血流感染症の調査、第66回国立病院総合医学会、神戸、平成24年11月17-18日
- 19) 湯浅恵理, 岡野朋子, 下枝弘和, 飯田浩充, 永井宏和, 宮田泰彦. 骨髄穿刺液のフローサイトメトリー解析により早期からリンパ腫を強く疑った骨髄原発未分化大細胞性リンパ腫の3症例、第66回国立病院総合医学会、神戸、平成24年11月17-18日
- 20) 長谷川祐太, 宮田泰彦, 小林麗, 中村裕幸, 山本秀行, 小島勇貴, 杉本恭子, 加藤千明, 飯田浩充, 大橋春彦, 永井宏和. R-DeVIC療法施行中に Ifosfamide 脳症を呈した悪性リンパ腫の1例、第66回国立病院総合医学会、神戸、平成24年11月17-18日

(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

H. 知的財産権の出願・登録状況

分担研究報告書

厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業（H22-がん臨床一般-014）

悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療

法の確立 に関する研究

分担研究者

氏名：大間知 謙

所属：東海大学医学部血液腫瘍科

研究要旨：未治療の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫を対象として、rituximab と CHOP 療法の併用において、国際的な標準療法である CHOP 療法の各コースに rituximab 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 rituximab 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 相試験により検証する試験を開始した。

本研究は 2007 年 12 月から症例登録が開始された。2013 年 2 月現在まで、296 例の登録がなされている。当方は研究事務局としてプロトコルの改訂、各施設からの問い合わせに対する対応、病理中央診断のための標本回収、年 2 回のデータマネジャーとの Case Report Form のレビューを行ってきた。また、試験参加施設として、これまでに 25 名の適格基準を満たした患者に対してインフォームド・コンセントを行い、試験へ登録した。

A. 研究目的

現在の未治療の CD20 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（Diffuse Large B-cell Lymphoma : DLBCL）に対する標準的治療は、3 週ごとの CHOP 療法の各コースの第 1 日目に rituximab を併用するものとされている（R-CHOP 療法）。一方、わが国では 2003 年 9 月に B 細胞性リンパ腫に対して承認された rituximab の用法用量は $375\text{mg}/\text{m}^2$ を 1 週間隔で 8 回の投与である。これは治験で行われた単剤での 8 週連続投与の有効性と安全性のデータに基づいている。rituximab の薬物動態は個体間差が大きく、血中半減期が 11~572 時間と通常の抗がん剤と違って著しく長かつバラツキが大きいのが特徴であるが、3 週毎の投与方法での薬物動態に関する明確なデータは存在しない。rituximab の薬物動態と有

効性の関連については、奏効例は rituximab の血中濃度が高いこと、血中 rituximab 濃度が高い例の無増悪生存期間（PFS）が長いことが知られている。これらの報告は rituximab の血中濃度を高めに維持すること、化学療法と同時併用することが治療効果の向上をもたらす可能性があることを示唆している。中悪性度非ホジキンリンパ腫は治療初期の 10~12 週で完全寛解（CR）が得られない場合、それ以降に CR が得られても長期の PFS を得られる可能性が低い。治療初期に集中的に rituximab を投与する治療法は、間欠的に rituximab を投与するよりも有効性が高いことが期待される。そこで、R-CHOP 療法の治療効果向上を目指して、CHOP 療法との併用における rituximab の最適投与方法を多施設共同のランダム化比較試験により検討する。

B. 研究方法

本研究は未治療の CD20 陽性 DLBCL 患者を対象として、rituximab と CHOP 療法の併用において、CHOP 療法の各コースに rituximab を併用する方法 (R-CHOP 療法群) を対照に、CHOP 療法開始から rituximab 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 相試験により検証するものである。

Primary endpoint

第 II 相部分:%CR

第 III 相部分:PFS

Secondary endpoints : PFS、全生存期間 (overall survival:OS)、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

予定登録例数:

第 II 相部分:RW+CHOP 療法群で 68 例

第 III 相部分:各群 180 例、計 360 例(第 II 相部分を含む)

登録期間:5 年、追跡期間:3 年、総研究期間:8 年

適格基準:

- (1) 組織学的にDLBCLと診断されている
- (2) 腫瘍細胞のCD20抗原が陽性
- (3) 登録日前28日以内の画像診断にて臨床病期が評価されている。
- (4) I期 non-bulkyの場合、局所放射線照射と化学療法の併用療法が適応でない
- (5) 末梢血液中腫瘍細胞数が $10000/\text{mm}^3$ 以下
- (6) 年齢が20歳以上、79歳以下
- (7) Performance Status (PS) : ECOG規準で 0-2
- (8) 中枢神経系浸潤がない
- (9) 測定可能病変を有する
- (10) 以前に化学療法・放射線治療・抗体療法のいずれも受けていない
- (11) 適切な臓器機能が保たれている
- (12) 試験参加について患者本人から文書に

よる同意が得られている

治療法:

A 群(A 法):rituximab (tri-weekly) + standard CHOP 療法 = R-CHOP 療法

rituximab (tri-weekly) 375mg/m² DIV 3 週毎

- ・ CHOP も rituximab もコース毎に投与する。

B 群(B 法):rituximab (weekly) + standard CHOP 療法 = RW+CHOP 療法

rituximab (weekly) 375mg/m² DIV 週 1 回・連続 8 回

- ・ CHOP はコース毎に投与する。
- ・ rituximab は第1コースの day1(治療開始日)を起算日として、day 1,8,15,22,29,36,43,50 の計 8 回投与する。

standard CHOP 療法(A 群、B 群共通)

Cyclophosphamide 750mg/m² (div) day 1

Doxorubicin 50mg/m² (div) day 1

Vincristine 1.4mg/m² (max 2.0mg/body) (iv) day 1

Prednisolone 100mg/body (65 才以上では 40mg/m²) (po) day 1-5

21 日間を 1 コースとして、以上を計 8 コース繰り返す。

I 期 non-bulky は CHOP を 6 コースまでとするが、rituximab (tri-weekly)は計 8 回実施する。(CHOP がなく、rituximab のみを投与するコースが 2 コースある。)

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言 (日本医師会: <http://www.med.or.jp/wma/>) および臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省告示第 255 号: <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>) に従って本研究を実施する。

東海大学医学部では、2008 年 2 月 16 日に IRB の承認を得た。IRB で承認が得られた説明文書を用いた説明と同意に基づいて患者を登録し、試験を実施する。

C. 研究結果

JCOG0601 は 2004 年 3 月 27 日に JCOG 運営

委員会によりプロトコルコンセプトが、2007年10月18日にプロトコルで承認され、同年12月より登録が開始された。しかし症例登録は月2〜4例程度と、当初見込みの半分程度しかなかった。これを改善すべく大規模なプロトコル改正を行い、新プロトコルが2010年9月に発効された。これにより症例集積は当初の見込みにまで回復し、順調な登録ペースが得られている。2012年度には中間解析も終了し、第II相部分が完了し、現在は第III相試験として進行中である。2013年2月現在、全体で296例が登録されており、当施設は試験参加施設としても、これまでに計25名の適格条件を満たした患者に対してインフォームド・コンセントを行い、同意を得て試験登録して治療を行っている。

D. 考察

DLBCLに対する標準治療はR-CHOP療法であることが複数のランダム化比較試験の結果によって確立している。R-CHOP療法におけるrituximabの使用法であるが、これまで報告された海外の試験では、rituximabの投与はCHOP療法の各コースの第1日目または2日前に、併用する形で行われている。一方わが国でのrituximabの保険適応上の用法用量は375mg/m²を1週間隔で8回の投与である。これは、我が国で行われたrituximabの治験の結果に基づいている。その時の治験で得られた副次的な治験として、奏効例はrituximabの血中濃度が高いこと、血中rituximab濃度が高い例のPFSが長いということが報告されている。そこで我々は、この本邦で得られた知見に基づき、CHOP療法の初期にrituximabを集中的に併用投与することでrituximabの血中濃度を高めることで更に治療効果が高まることを期待してRW+CHOP療法を考案した。本研究によって化学療法と併用する場合のrituximabのより有用な投与方法が確立されれば、DLBCLに対する初回治療の他にもCD20陽性の悪性リンパ腫の寛解導入療法、再発時の治療法への応

用も期待できる。

本研究は、進行期かつIPIで低リスクのDLBCL患者を対象として試験を開始としたが、試験の登録ペースが当初考えられていた半分のペースであった。この事態を解決すべく、試験参加施設の臨床実態を把握するためにアンケート調査を行いつつ、近年の本邦におけるDLBCL患者の分布は臨床病期I-II期の限局期例が半数以上を占めることが判明した。限局期DLBCLに対する治療は、かつては3コースのCHOP療法と局所放射線照射の併用療法が標準治療であったが、rituximabの登場によりR-CHOP療法の成績が大きく向上し、限局期例でもフルコースの化学療法単独が標準治療のオプションのひとつとなった。よって、R-CHOP療法が標準治療である対象＝「全病期・IPI 全リスク」を対象に広げるためにプロトコルの改訂を行った。これにより症例集積は当初の見込みにまで回復させることが可能となった。本試験は、2012年12月末までに360例の登録を見込んでいたが、残念ながら期間内での登録完了には至らなかった。しかし先述の通りの登録状況であり、2013年内での予定例数の登録完了が見込まれている。本試験の登録が完了すれば、本邦において実施された悪性リンパ腫に対する第3相試験としては過去最大規模のものとなり、海外から報告されている臨床試験と遜色のない規模のものとなる。そこから得られる知見は、今後のリンパ腫治療において重要な意味をもつものと考えられる。

E. 結論

本研究によって、DLBCLに対するリツキシマブとCHOP療法の併用療法においてリツキシマブの有効な投与方法が確立できれば、全病期・全リスクという、全てのDLBCLに対する標準治療を決定することが可能となり、国際的にも高い医学的貢献が期待できる。本研究は科学的にも倫理的にも適切にデザインされた、大規模な多施設共同の臨床試験として開始された。本試験を完遂することで、

我が国の血液領域における臨床試験の基盤
がより一層整備されることが期待できる。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Ken Ohmachi,¹ Nozomi Niitsu, Toshiki
Uchida, et al. T Multicenter Phase II
Study of Bendamustine Plus Rituximab in
Patients With Relapsed or Refractory
Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin
Oncol. In press

2. 学会発表

第 52 回リンパ網内系学会総会 一般演題
中枢神経再発をきたした Diffuse large
B-cell lymphoma 患者の後方視的検討：大間
知 謙

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書（平成 24 年度）

「悪性リンパ腫に対する最適化されたモノクローナル抗体併用療法の開発による標準的治療法の確立」班

分担研究者 楠本 茂 名古屋市立大学大学院医学研究科 腫瘍・免疫内科学 講師

研究要旨

未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象として、現在の標準治療である、8 コースの CHOP 療法の各コースに抗 CD20 抗体 rituximab を計 8 回投与する方法（R-CHOP）を対照に、CHOP 療法開始時点から rituximab を週 1 回連続 8 回投与する方法（RW+CHOP）の有用性をランダム化第 II/III 相試験により検証する目的で JCOG0601 を実施した。症例登録状況および診療実態把握によりプロトコル改正（2010 年 9 月）を行い、試験対象に限局期および自家末梢血幹細胞移植の適応とならない高リスク DLBCL が含まれるようになった。2013 年 2 月 1 日時点で、293 例の症例登録を得ており、当院においては 6 例の症例登録を行った。リツキシマブ投与スケジュールに関する質の高いエビデンスは十分ではなく、本試験デザインは注目されている。来年度中に、目標症例数 360 例に到達する見込みである。

A. 研究目的

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫（DLBCL）に対する標準的治療は R-CHOP 療法であるが、CHOP に併用する rituximab の投与方法は未だ最適化されていないため、それを確立する必要がある。

本試験 JCOG0601 の目的は、未治療のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）患者を対象として、現在の標準治療である、8 コースの CHOP 療法の各コースに抗 CD20 抗体 rituximab を計 8 回投与する方法（R-CHOP）を対照に、CHOP 療法開始時点から rituximab を週 1 回連続 8 回投与する方法（RW+CHOP）の有用性をランダム化第 II/III 相試験により検証することである。

B. 研究方法

<対象>

未治療 DLBCL 症例のうち、以下の規準を満たす。

(1) 組織学的にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）と診断されている。組織学的進展（Histologic transformation）と判断された患者は除く

(2) 腫瘍細胞の CD20 抗原が陽性

(3) 登録日前 28 日以内の画像診断にて臨床病期（3.2.）が評価されている。臨床病期は CT にて抽出された病変で判断し、PET または PET/CT の所見のみで up-stage しない。

(4) I 期 non-bulky の場合、局所放射線照射と化学療法との併用療法が適応でない。

(5) 末梢血液中腫瘍細胞数が 10000/mm³ 以下

(6) 年齢が 20 歳以上、79 歳以下

(7) Performance Status (PS) : ECOG 規準で 0-2

(8) 中枢神経系浸潤がない

(9) 測定可能病変を有する

(10) 以前に化学療法・放射線治療・抗体療法のいずれも受けていない

(11) 適切な臓器機能が保たれている

(12) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている

<方法>

A 群（A 法）：rituximab (tri-weekly) + standard CHOP 療法 = R-CHOP 療法

rituximab (tri-weekly) 375mg/m² DIV 3 週毎・計 8 回

・CHOP も rituximab もコース毎に投与する。

* I 期 non-bulky は CHOP を 6 コースまでとするが、rituximab (tri-weekly)は計 8 回実施する。(CHOP がなく、rituximab のみを投与するコースが 2 コースある。)

B 群 (B 法) : rituximab (weekly) + standard CHOP 療法 = RW+CHOP 療法

rituximab (weekly) 375mg/m² DIV 週 1 回・連続 8 回

・CHOP はコース毎に投与する。

* I 期 non-bulky は CHOP を 6 コースまでとするが、rituximab (weekly)は計 8 回実施する。

・rituximab は第 1 コースの day1(治療開始日)を起算日として、day 1,8,15,22,29,36,43,50 の計 8 回投与する。(コースに一致させる必要なし。)

データセンターでの中央登録方式をとる。電話または FAX にて症例登録を行い、適格性の確認後、治療群 (上記 A あるいは B 群) の割付を受ける。ランダム化割付の調整因子として施設、巨大病変 (bulky mass: 径 5cm 以上) の有無、年齢を用いる。

<評価項目>

本試験は第 II 相部分と第 III 相部分から成る。

第 II 相部分の主たる解析の目的は、B 群 (RW+CHOP 療法) が CHOP 療法単独を上回る十分な有効性と安全性を有すると期待できるかどうかを評価し、第 III 相試験として本試験を継続することが適切であるかどうかを判断することである。主たる解析は、B 群について %CR を求め、閾値 55% に対して有意水準片側 10% で検定を行う。ただし群間比較は行わず、%CR の集計と検定は中間解析として実施し、第 III 相試験としての継続の可否は効果安全性評価委員会が検討する。

第 III 相部分の主たる解析の目的は、標準治療群である A 群 (R-CHOP 療法) に対し試験治療群である B 群 RW+CHOP 療法が primary endpoint である PFS において有意に上回るかどうかを検証することである。主たる解析における両群の PFS が等しいという帰無仮説の検定は、グループでの検定を経て決定した全適格例を対象に、割付調整因子を用いた層別ログランク検定により行う。参考として

全登録例を対象とした解析も行う。また、各割付調整因子の水準ごとの解析も行う。試験治療群が標準治療群に劣っている時は、統計的に有意かどうかは関心事ではないため検定は片側検定で行う。PFS についての試験全体の有意水準は片側 5% とする。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である RW+CHOP 療法がより有用な治療法であると結論する。

<目標症例数>

第 II 相部分について：

米国での R-CHOP 療法の第 II 相試験では %CR が 61%、GELA study での R-CHOP 療法の %CR が 76% であった。一方、aggressive NHL を対象とした JCOG9809 での CHOP 療法の %CR は 49.1% であったことから、R-CHOP 療法と比較するに足る値 = CHOP 療法 + α の値を閾値として、B 群 (RW+CHOP 療法) に関して、閾値 %CR を 55%、期待 %CR を 70% と設定する。この条件下で $\alpha=0.1$ (片側)、 $\beta=0.1$ とすると、B 群一群で 68 例が必要となる。

2010 年 9 月承認のプロトコール改正により、本試験の対象が病期 (進行期)、リスク (IPI : L、LI) から、全病期 (進行期、限局期)、全リスク (IPI : L、LI、H、HI) へと広がったが、これは進行期側と限局期側にそれぞれほぼ同じ程度に拡大しており、対象全体としての CR 割合は、閾値、期待値ともに、本試験計画当初と同程度見込めると考え、上記の設定をそのまま外挿することとした。

第 III 相部分について：

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 low~low intermediate risk 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 例の登録が必要となる (なお、必要イベント数は両群合わせて 154 例である)。これに 10% の不適格例を見込み、各群 180 例、計 360 例と設定した。

<倫理面への配慮>

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言 (日本医師会 : <http://www.med.or.jp/wma/>) および臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省告示

第 255 号 : <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>) に従って本試験を実施する。

Oct;103(10):1764-73.

C. 研究結果

本研究は 2007 年 10 月 18 日に JCOG プロトコール審査委員会で承認されて発効した。名古屋市立大学では、2008 年 3 月 11 日に IRB 承認を得た。

2013 年 2 月 1 日現在、JCOG リンパ腫グループ全体 293 例の登録を得ていて、当院として 6 例の登録を行った。

D. 考察

プロトコール改正により試験対象が限局期および自家末梢血幹細胞移植の適応とならない高リスク DLBCL が含まれるようになったことから症例登録の進捗の改善がなされた。

本試験によるリツキシマブ投与スケジュールの最適化の臨床試験デザインは注目されており、本試験の完遂は質の高いエビデンスの発信につながる。

E. 結論

本試験の完遂を目指し、症例登録を確実に行う。

F. 健康危険情報

特記すべき情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

英文

- (1) Susuki T, Kusumoto S, et al.: Successful salvage therapy using lenalidomide in a patient with relapsed multiple myeloma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2013 [in press]
- (2) Ishida T, Kusumoto S, et al.: Stevens-Johnson Syndrome associated with mogamulizumab treatment of Adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 2013 Jan 30. [in press]
- (3) Sato F, Kusumoto S, et al.: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mice model. *Leuk Res*. 2013 Jan;37(1):21-7.
- (4) Susuki S, Kusumoto S, et al.: Tax is a potential molecular target for immunotherapy of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer Sci*. 2012

和文

- (1) 成田朋子、楠本茂ら：ダサチニブおよび同種末梢血幹細胞移植にて長期寛解を得た、イマチニブ抵抗性の慢性骨髄性白血病急性転化 臨床血液 2013 年 (印刷中)
- (2) 楠本茂、田中靖人：リンパ腫治療時の B 型肝炎ウイルス再活性化 内科 267-270 頁 110 巻 2 号 (南江堂) 2012 年 8 月
- (3) 楠本茂：癌化学療法による B 型肝炎ウイルス再活性化の対策と問題点 医学のあゆみ 437-442 頁 242 巻 5 号 (医歯薬出版株式会社) 2012 年 8 月
- (4) 楠本茂、田中靖人：多発性骨髄腫治療における B 型肝炎ウイルス再活性化のリスクとその対策 医学のあゆみ 1051-1056 頁 242 巻 13 号 (医歯薬出版株式会社) 2012 年 9 月
- (5) 楠本茂、田中靖人：de novo B 型肝炎の臨床的重要性 264-270 頁 *Medical Practice* 30 巻 2 号 (文光堂) 2013 年 2 月

2. 学会発表

- (1) Kusumoto S, Tanaka Y, Susuki R, et al.: Prospective nationwide observational study of hepatitis B virus (HBV) DNA monitoring and preemptive antiviral therapy for HBV reactivation in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma following rituximab containing chemotherapy: results of interim analysis. Poster presentation, abstract2641, in 54th ASH (American Society of Hematology) Annual Meeting and Exposition, Atlanta, GA/ December 8-11, 2012.
- (2) 楠本茂、田中靖人、溝上雅史：B 細胞性リンパ腫治療における、月 1 回の HBV-DNA モニタリングは HBV 再活性化による肝炎発症対策として有用である JDDW2012 肝 PD1-3 2012 年 10 月 神戸
- (3) 楠本茂、田中靖人、田中榮司、溝上雅史：リツキシマブ+ステロイド併用悪性リンパ腫治療中の B 型肝炎ウイルス再活性化のリスク 第 48 回日本肝臓学会総会 WS11-2 2012 年 5 月 金沢

- (4) 楠本茂： 造血器腫瘍に対する化学療法中の
HBV 再活性化対策 第 74 回 日本血液学会学
術集会 コーポレートセミナー 2012 年 10 月
京都
- (5) Mori F, Kusumoto S, et al.: Potent antitumor
effects of bevacizumab in a
microenvironment-dependent human ATL mouse
model 第 74 回日本血液学会学術総会, 口演発
表 (OS-1-103), 京都, 2012.
- (6) Masaki A, Kusumoto S, et al.: Autologous
Tax-specific CTL therapy in a primary ATL
cell-bearing NOG mouse model. 第 74 回日本血
液学会学術総会, 口演発表 (OS-2-110), 京都,
2012.
- (7) Susuki T, Kusumoto S, et al.: Successful treatment
of Guillain-Barre syndrome following allogeneic
bone marrow transplantation. 第 74 回日本血液学
会学術総会, ポスター発表 (PS-2-302), 京都,
2012.
- (8) Totani H, Kusumoto S, et al.: Reactivation of
hepatitis B virus infection in patients with adult
T-cell leukemia/lymphoma. 第 74 回日本血液学会
学術総会, ポスター発表 (PS-2-356), 京都,
2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kagami Y, Itoh K, Tobinai K, Kinoshita T, Suzuki T, Tsukasaki K, et al.:	Phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP) therapy for newly diagnosed patients with low- and low-intermediate risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9508.	Int J Hematol	96	74-83	2012
Ogura M, Itoh K, Tobinai K, Kinoshita T, Tsukasaki K, et al.:	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	2012
Yamaguchi M, Tobinai K, Ishizawa K, Itoh K, Kinoshita T, 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	30	4044-6	2012
Tsukasaki K, Tobinai K, et al.:	Lymphoma study group of JCOG.	Jpn J Clin Oncol	42	85-95	2012
Tobinai K.	Guest editorial: Management of malignant lymphoma is continuously improving.	Int J Hematol	96	533-4	2012

Azuma T, Tobinai K, Tsukasaki 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, JCOG9402.	Jpn J Clin Oncol	42	394-404	2012
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
Tanaka T, Kinoshita T, et al.:	Retrospective analysis of primary gastric diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: a multicenter study of 95 patients in Japan	Ann Hematol	91	383-390	2012
木下 朝博	悪性リンパ腫(ホジキンリンパ腫・非ホジキンリンパ腫)	臨床血液	第53巻第2号	145-154	2012
木下朝博	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	成人病と生活習慣病	42巻6号	720-725	2012
木下朝博	リンパ腫の最近の診療キーポイント 胃悪性リンパ腫の病態・病気分類と治療の考えかた	Medical Practice	Vol. 29 no. 8	1316-1318	2012

V. 研究成果の刊行物・別刷

Phase II study of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone (CHOP) therapy for newly diagnosed patients with low- and low–intermediate risk, aggressive non-Hodgkin’s lymphoma: final results of the Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG9508

Yoshitoyo Kagami · Kuniaki Itoh · Kensei Tobinai · Haruhiko Fukuda · Kiyoshi Mukai · Takaaki Chou · Chikara Mikuni · Tomohiro Kinoshita · Noriyasu Fukushima · Yoshio Kiyama · Takayo Suzuki · Tsuneo Sasaki · Yuko Watanabe · Kunihiro Tsukasaki · Tomomitsu Hotta · Masanori Shimoyama · Michinori Ogura · The members of the Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group

Received: 12 September 2011 / Revised: 7 May 2012 / Accepted: 11 May 2012 / Published online: 3 June 2012
© The Japanese Society of Hematology 2012

Abstract The regimen of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone, known as CHOP therapy, has been established as the standard treatment for aggressive non-Hodgkin’s lymphoma (NHL). Although patients categorized as low (L) and low–intermediate (L–I) risk using the International Prognostic Index have favorable prognoses in Western countries, the efficacy and safety of CHOP therapy has not been prospectively evaluated in Japan. We conducted a phase II study of CHOP in L and L–I risk Japanese patients, evaluating overall survival (OS) as the primary endpoint. A total of 213 patients

were enrolled and treated with eight courses of CHOP. Efficacy was evaluated in 168 eligible patients (L risk, 87; L–I risk, 81). Five-year OS rates in all eligible, L, and L–I risk patients were 68 % [95 % confidence interval (CI): 61–76 %], 73 % (95 % CI: 63–82 %), and 64 % (95 % CI: 53–74 %), respectively. The major toxicity observed was grade 4 neutropenia (64 %). Grade 4 non-hematological toxicities were observed as follows: one case each of paralytic ileus, convulsions, hypoxemia due to interstitial pneumonia, and reactivated fulminant hepatitis B. These results show reasonable efficacy and safety of the CHOP

Y. Kagami · M. Ogura
Department of Hematology and Chemotherapy,
Aichi Cancer Center Hospital, 1-1 Kanokoden, Chikusa-ku,
Nagoya 464-8681, Japan

Present Address:
Y. Kagami (✉)
Department of Hematology, Toyota Kosei Hospital,
500-1 Ibohara, Josui-cho, Toyota 470-0396, Japan
e-mail: y-kagami@toyota.jaai-kosei.or.jp

K. Itoh
Division of Hematology and Oncology, National Cancer Center
Hospital East, 6-5-1, Kashiwanoha, Kashiwa 277-8577, Japan

K. Tobinai · M. Shimoyama
Department of Hematology, and Hematopoietic Stem Cell
Transplantation, National Cancer Center Hospital,
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

H. Fukuda · Y. Watanabe
JCOG Data Center, Center for Cancer Control
and Information Services, National Cancer Center,
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

K. Mukai
Department of Clinical Pathology, Tokyo Medical University,
6-7-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

Present Address:
K. Mukai
Division of Pathology, Saiseikai Central Hospital,
1-4-17 Mita, Minato-ku, Tokyo 108-0073, Japan

T. Chou
Department of Internal Medicine, Niigata Cancer Center
Hospital, Kawagishi-cho 2-15-3, Chuo-ku,
Niigata 951-8566, Japan

C. Mikuni
Department of Hematology, Hokkaido Cancer Center,
Kikusui, 4-2-3-54, Shiroisiku, Sapporo 003-0804, Japan

Present Address:
C. Mikuni
Sapporo Yuushoukan Hospital, Higashiibarado 50-9,
Kitaku, Sapporo 002-8043, Japan