

## 抗がん剤報告書:シスプラチン(悪性リンパ腫)

### 1. 報告書の対象となる療法等について

療法名	Cisplatin (シスプラチン:CDDP)を含んだ化学療法																		
未承認効能・効果を含む医薬品名	Cisplatin (シスプラチン:CDDP)																		
未承認用法・用量を含む医薬品名																			
予定効能・効果	再発、難反応性悪性リンパ腫の救援化学療法																		
予定用法・用量	CDDP を <u>100 mg/m<sup>2</sup>持続点滴</u> 1日1回、もしくは 25 mg/m <sup>2</sup> 持続点滴 4日間(総量100 mg/m <sup>2</sup> )。(代表的な併用療法を下記に示す)。少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は疾患、症状により適宜増減する。																		
CDDP療法において参考となる薬剤の組み合わせ	<p><b>DHAP 療法</b></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">薬剤名</th> <th style="text-align: left;">用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>dexamethasone</td> <td>40mg/day PO or IV 4日間</td> </tr> <tr> <td><u>cisplatin (CDDP)</u></td> <td><u>100 mg/m<sup>2</sup>持続点滴 1日</u></td> </tr> <tr> <td>cytarabine</td> <td>2g/m<sup>2</sup> 点滴 IV1 日2回12時間毎、1日間 (day2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>3週から4週毎に3- 4コース繰り返す。</p> <p><b>ESHAP 療法</b></p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">薬剤名</th> <th style="text-align: left;">用法・用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>etoposide</td> <td>40mg/m<sup>2</sup> 点滴 IV 4日間 (days 1-4)</td> </tr> <tr> <td>methylprednisolone</td> <td><u>250-500 mg/ day 点滴 IV 5日間 (days</u></td> </tr> <tr> <td><u>cisplatin (CDDP)</u></td> <td><u>25-50mg/m<sup>2</sup> 持続点滴 4 日間(総量 100 mg/m<sup>2</sup>) (days 1-4)</u></td> </tr> <tr> <td>cytarabine</td> <td>2 g/m<sup>2</sup> 持 1 日 1 回、1 日間 (day5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>3週から4週毎に3- 4コース繰り返す。</p> <p>(使用する薬剤をすべて記載。適応外効能・効果、用法・用量を含む医薬品に下線。適応外用法・用量に下線。)</p>	薬剤名	用法・用量	dexamethasone	40mg/day PO or IV 4日間	<u>cisplatin (CDDP)</u>	<u>100 mg/m<sup>2</sup>持続点滴 1日</u>	cytarabine	2g/m <sup>2</sup> 点滴 IV1 日2回12時間毎、1日間 (day2)	薬剤名	用法・用量	etoposide	40mg/m <sup>2</sup> 点滴 IV 4日間 (days 1-4)	methylprednisolone	<u>250-500 mg/ day 点滴 IV 5日間 (days</u>	<u>cisplatin (CDDP)</u>	<u>25-50mg/m<sup>2</sup> 持続点滴 4 日間(総量 100 mg/m<sup>2</sup>) (days 1-4)</u>	cytarabine	2 g/m <sup>2</sup> 持 1 日 1 回、1 日間 (day5)
薬剤名	用法・用量																		
dexamethasone	40mg/day PO or IV 4日間																		
<u>cisplatin (CDDP)</u>	<u>100 mg/m<sup>2</sup>持続点滴 1日</u>																		
cytarabine	2g/m <sup>2</sup> 点滴 IV1 日2回12時間毎、1日間 (day2)																		
薬剤名	用法・用量																		
etoposide	40mg/m <sup>2</sup> 点滴 IV 4日間 (days 1-4)																		
methylprednisolone	<u>250-500 mg/ day 点滴 IV 5日間 (days</u>																		
<u>cisplatin (CDDP)</u>	<u>25-50mg/m<sup>2</sup> 持続点滴 4 日間(総量 100 mg/m<sup>2</sup>) (days 1-4)</u>																		
cytarabine	2 g/m <sup>2</sup> 持 1 日 1 回、1 日間 (day5)																		

### 2. 公知の取扱いについて

① 無作為化比較試験等の公表論文

1. Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, Jagannath S, Hagemester FB, Redman JR, Swan F, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988 Jan;71(1):117-22.
2. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van der Lelie H, Bron D, Sonneveld P, Gisselbrecht C, Cahn JY, Harousseau JL, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 1995 Dec 7;333(23):1540-5.
3. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, Romaguera J, Rubenstein E, Cabanillas F. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 1994 April 15;12(6):1159-76.
4. Armitage JO, Mauch PM, Garcia S, Oltra A, Santaballa A, Yuste A, Pastor M. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1999 May;10(5):593-5.

② 教科書

1. Armitage JO, Mauch PM, Harris NL and Bierman P: Non-Hodgkin 's Lymphomas, in DeVita VT Jr, Hellman S, & Rosenberg SA (ed) : *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 2256-2315
2. Diehl V, Mauch PM, and Harris NL Hodgkin's disease, in DeVita VT Jr, Hellman S, & Rosenberg SA (ed) : *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 2329-2388
3. Wooldridge JE: Appendix A: Chemotherapy Programs, in Perry MS (ed) : *The Chemotherapy Sourcebook*, Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins

この教科書中に掲載されている療法は以下のとおり。

・ DHAP療法について

Dexamethasone , 40 mg/day i.v. days 1-4

Cisplatin , 100 mg/ m<sup>2</sup> c.i. i.v. over 24 hours day 1

Cytarabine , 2000 mg/ m<sup>2</sup> i.v. q12h x 2, day 2

\*Repeat every 21 days.

( 参照論文 )

Cabanillas F, Velasquez WS, McLaughlin P, et al. Results of recent salvage chemotherapy regimens for lymphoma and Hodgkin's disease. *Semin Hematol Suppl* 1988;25[2 2]:47-50.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=3041599&dopt=abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3041599&dopt=abstract),700,500)

・ ESHAP療法について

Etoposide , 40 mg/m<sup>2</sup> per day i.v. days 1-4

Methylprednisolone (Solumedrol), 250-500 mg/day i.v. days 1-5

Cytarabine , 2,000 mg/ m<sup>2</sup> i.v. day 5 (after cisplatin)

Cisplatin , 25 mg/ m<sup>2</sup> /day c.i. i.v. days 1-4

\*Repeat every 21-28 days.

(参照論文)

Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP; an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J Clin Oncol 1994;12(6):1169-1176.

([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list\\_uids=8201379&dopt=abstract,700,500](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=8201379&dopt=abstract,700,500));

③ peer-review journal に掲載された総説、メタ・アナリシス

1. Cabanillas F, Velasquez WS, McLaughlin P, Jagannath S, Hagemester FB, Redman JR, Swan F, Rodriguez MA. Results of recent salvage chemotherapy regimens for lymphoma and Hodgkin's disease. Semin Hematol. 1988 Apr;25(2 Suppl 2):47-50.
2. Hagemester FB. Treatment of relapsed aggressive lymphomas: regimens with and without high-dose therapy and stem cell rescue. Cancer Chemother Pharmacol. 2002 May;49 Suppl 1:S13-20. Epub 2002 Apr 12. Review.
3. Gisselbrecht C, et al. Improving Second-Line Therapy in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. Semin Oncol 31 (suppl 2):12-16. 2004
4. Crawford J. Once-per-cycle pegfilgrastim (Neulasta) for the management of chemotherapy-induced neutropenia. Semin Oncol. 2003 Aug;30(4 Suppl 13):24-30. Review.

④ 学会又は組織・機構の診療ガイドライン

CDDPもしくはDHAP, ESHAPとしてのガイドラインはないが、救済化学療法に奏効するaggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL)に対する自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法とconventional 化学療法を比較し、救済化学療法に奏効した症例には大量化学療法をすることが標準的治療であることを検証したParma study (Philip T, et al. N Engl J Med)で使用された救済化学療法がDHAPである。DHAPそのものが他の救済化学療法に比べ最も優れているという報告は無いが、最も代表的な救済化学療法として、他の救済化学療法の第Ⅱ相試験での論文報告には必ず比較引用がされる。Parma studyの結果を受けて、救済化学療法に奏効するaggressive NHLに対しては自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法の実施が標準的治療となることが、Parma studyのDHAP療法に引き続く大量化学療法を引用する形で日本造血細胞移植学会のガイドライン(造血幹細胞移植の適応ガイドライン、p53)に記載されている。[http://www.jshct.com/about\\_guideline.html](http://www.jshct.com/about_guideline.html)

⑤ 総評

再発、難治性の悪性リンパ腫に対するCDDPを含むDHAP療法、ESHAP療法について、今までに報告された試験結果を考察し、以下の理由により有効性、安全性は医学・薬学上、認められると考えられる。

1. 90 症例の再発性リンパ腫(低悪性度 13 例、中悪性度 72 例、高悪性度 5 例;治療抵抗性 52 例、寛解後再発 38 例、20-78 歳)に対し、DHAP 療法を 3-4 週間隔で 6-10 コース実施した結果、%CR, %PR は各 31%、26.5%であり、2年生存率は 25%であった。主な毒性は骨髄抑制であった。CDDP による非可逆的なクレアチニン上昇が4例に認められた。治療関連死亡として、好中球減少症に伴う敗血症 10 例、tumor lysis syndrome に伴う多臓器不全3例、呼吸不全2例が認められた。(注;本試験は G-CSF が上市される以前に実施されており、G-CSF などの感染予防対策が進歩した現在では、致命的な好中球減少性発熱、重症感染症も発生頻度は低いものと推定される。) Blood. 1988 Jan;71(1):117-22
2. 122 症例の再発難治性リンパ腫(低悪性度 34 例、低悪性度から中悪性度への組織転化 18 例、中悪性度 67 例、高悪性度 3 例)に対して ESHAP 療法を実施(奏効症例に対しては3- 4週間間隔で最大6- 8コースを投与)した結果、%CR, %PR は各 37%、27%であり、20ヶ月の観察期間中央値で3年生存率は31%であった。主な毒性は骨髄抑制であった。本試験でも G-CSF は上市されていなかったため使用されず、122 例中、治療関連死亡は6例(感染症5例、循環器障害1例)であった。(注;G-CSF 使用可能な現在では、速やかな好中球回復が期待可能なため、好中球減少時の感染症死はきわめて低いものと推定される。) J Clin Oncol. 1994 Jun;12(6):1169-76
3. aggressive NHL に対する初回化学療法に治療抵抗性もしくは寛解後再発症例に対して開発されたシスプラチンを含んだ救済化学療法である DHAP 療法、ESHAP 療法の評価すべき奏効性を示すが、上記のように2年生存割合もしくは3年生存割合は 25-31%と低く、DHAP に奏効した症例に対しては、自家造血幹細胞移植を併用した大量化学療法を実施することが、長期生存を期待できる治療法であることがランダム化比較試験 (Parma Study)で検証されている。このランダム化比較試験に先だって、DHAP 療法に引き続いて自家骨髄移植併用の大量化学療法を行う pilot study が Parma group によって再発リンパ腫に対して実施された(Blood. 1991 Apr 1;77(7):1587-92.)。16 歳から 60 歳までの 50 例に実施された本 pilot study では、DHAP 療法の毒性は許容でき、評価すべき有効性が得られたためランダム化比較試験が実施された。このランダム化比較試験では aggressive NHL の再発 215 症例に DHAP 療法を 2 コース実施し CR もしくは部分寛解 (PR) となったいわゆる chemotherapy-sensitive 再発症例の 109 例に対し、conventional therapy である DHAP 療法を 4 コース続けて再発時 5 cm を越える bulky mass に照射を加える (involved field radiation therapy, IFRT) 群と、IFRT 後に自家骨髄移植 (ABMT) を併用した大量化学療法 (BEAC 療法) を実施する群との比較検証が行われた。1995 年に報告されたその結果では、5年の event free survival (event の定義は再発、増悪、原因を問わない全ての死亡) は ABMT 群が 46%、DHAP 群が 12% (p=0.001)、overall survival では ABMT 群が 53%、DHAP 群が 32% (p=0.038) と2群間に統計学的有意差を認めた。DHAP による毒性のために、大量化学療法が実施できなかった症例は無く、G-CSF が使用可能であった本試験では DHAP 療法での好中球減少症時の感染症死は

認められなかった。N Engl J Med 1995 333:1540-1545

4. したがって、これ以後、再発 aggressive NHL の救済化学療法反応群には自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を実施することが標準的治療法として確立した。救済化学療法同士の比較試験は実施されていないために、best regimen は確立していないが、Parma study で使用されたことにより、DHAP 療法は再発難治性リンパ腫に対する代表的救済化学療法の一つである。
5. CDDP を含む多剤併用化学療法は若年者、成人の広い年齢層の再発難治悪性リンパ腫患者に対して有効な化学療法として、国内外で汎用され、毒性に対する集積は十分であり、腫瘍に対する化学療法に熟知した医師であれば、本剤と多剤併用療法で発生する骨髄抑制、および、悪心・嘔吐、腎毒性を予防、コントロールすることに熟練しており安全性は担保できると考えられる。しかるに、再発難治性悪性リンパ腫に対する本剤の有用性、安全性は医学・薬学上公知であると判断できる。

### 3. 裏付けとなるデータについて

#### 臨床試験の試験成績に関する資料

1

Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, McLaughlin P, Fridrik M, Tucker S, Jagannath S, Hagemester FB, Redman JR, Swan F, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). Blood. 1988 Jan;71(1):117-22.

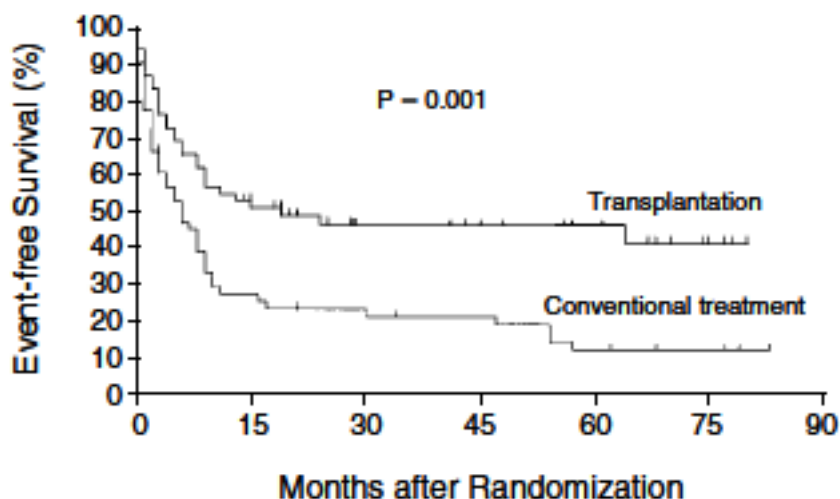
90症例の再発性リンパ腫(低悪性度13例、中悪性度72例、高悪性度5例;治療抵抗性52例、寛解後再発38例、20-78歳)に対し、DHAP療法(デキサメサゾン40 mg/day IV days 1-4、シスプラチン100 mg/m<sup>2</sup> 持続点滴 1日 day 1、シタラビン 2000 mg/m<sup>2</sup> IV 1日2回12時間毎、1日間 day 2)を3-4週間隔で6-10コース実施した結果、%CR、%PRは各31%、26.5%であり、11ヶ月の観察期間中央値での2年生存割合は25%であった。低腫瘍量かつ正常LDH値の症例では%CRは67%、2年生存割合が61%と優れた成績を示したが、高腫瘍量かつ高LDH値の症例では%CRは0%、1年生存割合も5%と予後不良の成績を示した。主な毒性は骨髄抑制で、300/ $\mu$ l未満の好中球減少症、20,000/ $\mu$ l未満の血小板減少症は各々、53%、39%であった。好中球減少症に伴う細菌感染もしくは真菌感染症は28例に認められ、10例が敗血症で死亡した。なお、本試験当時、G-CSFは上市されていなかったため、G-CSFなどの好中球増加成長因子は使用されなかった。CDDPによる治療前値の2倍以上のクレアチニン上昇が14例に認められ、非可逆的なクレアチニン上昇が4例(4.4%)に認められたが、60歳を超える高齢症例や、CDDPの蓄積投与量が300mg/m<sup>2</sup>を越える症例に多く認められた。CDDPの毒性として軽度の脱力は高頻度で認められたが、CDDPによると思われる重症の末梢神経炎が4例に認められ、これらの症例ではCDDPは中止された。耳鳴りが4例では強く認められ、別の3例では重度の難聴が認められた。高腫瘍量かつ高LDH値の症例の5例でtumor lysis syndromeが認めら

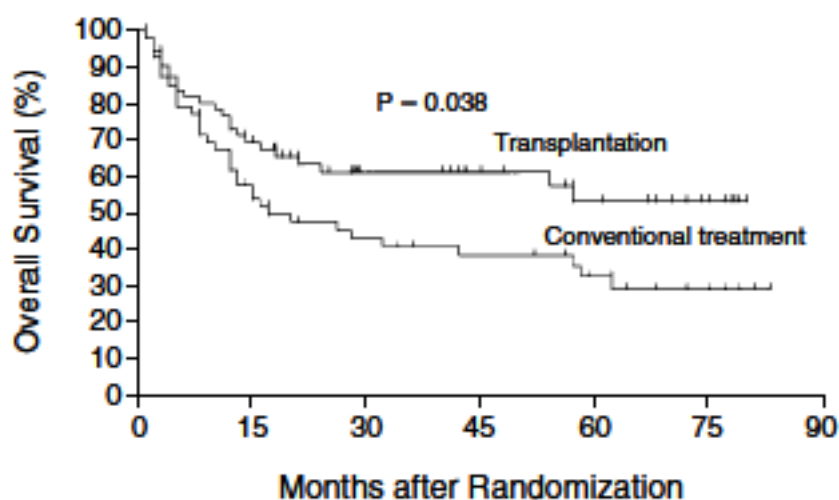
れ、内3例が死亡した。治療関連死亡として、好中球減少症に伴う敗血症10例、tumor lysis syndromeに伴う多臓器不全3例、呼吸不全2例が認められた。シタラビンによる急性神経毒性は稀であり、1例に重症の小脳失調を認めたが、その症例は以前にリンパ腫の髄膜浸潤のためにシタラビンの髄腔内投与を受けたことがある症例であった。(Blood. 1988 Jan;71(1):117-22)。本試験が実施された1984年から86年においては、G-CSFが未開発であり、G-CSFをはじめとする感染予防の薬品・技術が進歩した現在では好中球減少時の感染症死亡率はきわめて低いものと推定される。また、本試験は78歳までの症例に対して実施され、高齢者を中心に非可逆性の腎毒性を認めたが、自家造血幹細胞移植の適応年齢である60-65歳未満の症例で、かつDHAP2コースで奏効を示す症例には大量化学療法を実施することになるため、CDDPの蓄積投与量は200 mg/m<sup>2</sup>であり、重篤な非可逆的腎毒性の頻度は減少するものと推定される。

2.

Philip T, Guglielmi C. Hagenbeek A. et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1995 333:1540-1545

Parma グループはaggressive NHLの再発215症例にDHAP療法(dexamethasone、high-dose Ara-C、CDDP)を2コース実施しCRもしくは部分寛解(PR)となったいわゆるchemotherapy-sensitive再発症例の109例(全奏効割合58%)に対し、conventional therapyであるDHAP療法を4コース続けた後に、再発時5 cmを越えるbulky massに照射を加える(involved field radiation therapy, IFRT)群と、IFRT後にABMTを併用した大量化学療法(BEAC療法)を実施する群とのランダム化比較試験を実施した。1995年に報告されたその結果では、5年のevent free survival(eventは再発、増悪、原因を問わない全ての死亡)はABMT群が46%、DHAP群が12%(p=0.001)、overall survivalではABMT群が53%、DHAP群が32%(p=0.038)と2群間に統計学的有意差を認めた。





これ以後、再発aggressive NHLの救済化学療法反応(奏効)群には自家造血幹細胞移植併用の大量化学療法を実施することが標準的治療法として確立した。異なった救済化学療法をランダム化比較した研究報告はないため、bestの救済化学療法は確立していないが、この研究で採用された救済化学療法であるDHAP療法がこれ以後、救済化学療法の代表的治療レジメンの一つとされている。Parma studyで2コースのDHAP療法後に大量化学療法を受けた55例中5例にgrade 2以下の腎毒性が認められたが、計6コースのDHAP療法を受けた54例ではgrade 3の1例を含む14例に腎毒性を認めた。55症例中で、大量化学療法が実施できなかった症例は6例であったが、原疾患の再発、増悪、幹細胞採取不良などが原因であり、DHAPによる毒性のために、大量化学療法が実施できなかった症例は無かった。

3.

Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, Hagemester FB, Swan F, Rodriguez MA, Romaguera J, Rubenstein E, Cabanillas F. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. J Clin Oncol. 1994 Jun;12(6):1169-76.

CDDPを使用したDHAP療法以外の多剤併用救済化学療法としてESHAP療法がある。本レジメンはDHAP療法を開発したM. D. Anderson Cancer Centerにより開発されたもので、DHAP療法で認められた腎毒性などの有害事象の軽減を目的としてCDDPを4日間の持続点滴とし、Ara-CもDHAPの1日2回投与を、1日1回投与に減量して骨髄毒性の軽減を図り、抗腫瘍効果の増強を目的としてetoposideを併用した治療法である(etoposide 40mg/m<sup>2</sup> 点滴 IV, 4日間 (days 1-4), methylprednisolone 250-500 mg/day 点滴 IV, 5日間 (days 1-5), cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> 持続点滴, 4日間(総量 100 mg/m<sup>2</sup> (days 1-4), cytarabine 2 g/m<sup>2</sup> 持1日1回、1日間 (day5)。122症例の再発難治性リンパ腫〔低悪性度34例、中悪性度67例、高悪性度3例、低悪性度からの組織転化18例;寛解後再発69例、治療抵抗性53例;年齢18-78歳(中央値53歳)〕に対しESHAP療法が投与された。奏効症例に対しては3-4週間間隔で最大6-8コースが投与された。結果、%PRは各

37%、27%で、3年生存割合は31%であった。CR持続期間中央値は20ヶ月で、40ヶ月の時点で無病生存の割合は10%しかなく、本レジメンでの高い奏効性により、より多くの症例を大量化学療法への適応とすることに意義があると思われた。主な毒性は骨髄抑制であり、好中球減少症(最低値中央値 500/ $\mu$ l)、血小板減少症(最低値中央値 70,000/ $\mu$ l)が認められた。この試験でも G-CSF などの造血器 growth factor は、当時上市されていなかったため、使用されなかった。そのため、好中球減少症は2-8日間持続30%(37例)の症例に好中球減少性発熱が認められ、入院の上、抗生剤投与を必要とし、5例が感染症で死亡した。高齢の1例が輸液負荷による循環器障害で死亡した。治療前値の2倍以上の血清クレアチニン上昇は、治療奏効のため2コース以上投与された症例を中心に22%(27例)に認められた。クレアチニン上昇は殆どの症例で一過性であったが、4%(5例)に永続的な上昇が認められ、これらの症例では CDDP 投与を中止した。嘔気・嘔吐、下痢などの消化器毒性は55%(67例)に認められたが、軽微なものであった(Grade I-II の嘔気・嘔吐は60例に、Grade III の嘔気・嘔吐は7例に認められた)。軽微-中程度の疲労感、末梢神経症、低マグネシウム血症、低カリウム血症、貧血が奏効例を中心に認められた。CR に到達した1例が、化療終了後に病変部位の脳に照射を受け3年後に多巣性白質脳症と診断された。本試験では、122例中、治療関連死亡は6例(感染症5例、循環器障害1例)であり、G-CSF が使用可能な現在では、抗腫瘍化学療法を熟知した医師であれば安全性はさらに担保されるものと判断する。

4.

Philip T, Chauvin F, Armitage J, Bron D, Hagenbeek A, Biron P, Spitzer G, Velasquez W, Weisenburger DD, Fernandez-Ranada J, et al. Parma international protocol: pilot study of DHAP followed by involved-field radiotherapy and BEAC with autologous bone marrow transplantation. *Blood*. 1991 Apr 1;77(7):1587-92.

Parma study に先だって 1987 年から 1987 年にかけて 50 例に実施された pilot study (再発難治性中悪性度非ホジキンリンパ腫に対する DHAP 療法後の自家造血幹細胞移植併用大量化学療法)での DHAP 療法での治療関連死亡は hemolytic uremic syndrome の1例であった。腎障害は7例(14%)に認められ、十分な利尿などの注意が CDDP 使用に際して必要であるが、許容できる範囲内の毒性であると判断され、本試験であるランダム化比較試験 (Parma study) が実施された。

#### 4. 本療法の位置づけについて

他剤、他の組み合わせとの比較等について

再発 Aggressive NHL に対する salvage regimen 間でのランダム化試験の報告はなく、各報告のデータを示す。

EPOCH, CEPP-B, MINE, IMVP-16 の %CR, %PR, median survival



Chemotherapy	Histology	No. of Patients	Responses		Median Survival (months)
			CR (%)	PR (%)	
EPOCH	Indolent	26	8	73	17.5
	Aggressive	67	36	34	
DHAP	Indolent	13	31	31	—
	Aggressive	43	12	11	
ESHAP	Indolent	34	12	16	14
	Aggressive	46	26	10	
CEPP-B	Indolent	—	—	—	12
	Aggressive	22	36	41	
MIME	Indolent	27	11	14	9
	Aggressive	94	33	29	
IMVP-16	Indolent	8	38	25	—
	Aggressive	34	38	29	

Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. The role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8 year follow-up study of EPOCH. J Clin Oncol 2000;18:3633–42. Blood 1997;10:4201–5.

Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP(B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1990;76:1293–8.

Cabanillas F, Hagemester FB, Bodey GP, et al: IMVP-16: an effective regimen for patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy. Blood 1982;60:693–7.

Cabanillas F, Hagemester F, McLaughlin P, et al. Results of MIME salvage regimen for recurrent or refractory lymphoma. J Clin Oncol 1987;5:407–12.

1. 各治療法間の優劣はつけがたいが、Parma study で使用されたことから、論文掲載でも使用頻度の高いレジメンは DHAP, ESHAP である。各レジメンでの奏効率は 60-70%ほどであり、PR 未達の症例に対しては、再度の救援化学療法が必要となることから、CDDP を含む救援化学療法が実施できない場合には、重要な選択可能な代表的治療法が使用できないこととなる。言い換えれば、病型や分子生物学的にヘテロな集団であるリンパ腫の救援化学療法としては、単一のレジメンのみで救援できるものではなく、2<sup>nd</sup>-line のレジメンとして複数が必要であることも周知のことである。我が国では CDDP が未承認であることから、EPOCH もしくは、愛知県がんセンター血液・細胞療法部で開発された CHASE 療法 (Ogura M, Kagami Y, Taji H, et al. Phase I/II Study of New Salvage Therapy (CHASE) for Refractory or Relapsed Malignant Lymphomas. Int J Hematol.77;503-511, 2003) が救援化学療法として多く実施されているが、これらのレジメンで救援に失敗したときには、DHAP, ESHAP などの CDDP を含むレジメンが必要となる。また、これらのレジメンの優劣をつけるためのランダム化比較試験を実施する際には、標準的治療群すなわち対照群は DHAP と見なされる。救援化学療法そのものを比較したランダム化比較試験の報告はなく、aggressive 非ホジキンリン

パ腫の初発治療における CHOP 療法や、R-CHOP 療法のようにランダム化比較試験によって確立した標準的治療法は救済化学療法には存在しない。しかし、再発時に救済化学療法のみで治療するか、救済化学療法に奏効した後に大量化学療法を追加するかをランダム化比較試験によって大量化学療法が標準的治療法であると確立した試験で採用された救済化学療法が DHAP 療法であったため、世界的に DHAP 療法は代表的な救済化学療法であるといえるし、そうしたコンセンサスが得られている (Gisselbrecht C, et al. Improving Second-Line Therapy in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. Semin Oncol 31 (suppl 2):12-16. 2004)。米国で開発された ICE 療法と DHAP 療法の各々に rituximab を併用した救済化学療法の大規模ランダム化比較試験が、再発性 diffuse large B-cell lymphoma に対して欧州で開始されており、この試験 (CORAL study) での標準的治療群は DHAP-R とされていることから DHAP 療法が、救済化学療法の標準的治療法として認識されていることを示している。

## 5. 国内における本剤の使用状況について

### 公表論文等

1. 山根孝久、他. エトポシド長期経口投与が有効であった成人 T 細胞白血病／リンパ腫  
癌と化学療法. 1993 Sep;20(12):1853-6.

(要旨は別紙参照)

表在リンパ節及び腹腔内に再発したリンパ腫に対し DHAP 療法を構成する薬剤の中で、CDDP を CBDCA に置き換えた改変 DHAP 療法を施行し、一時的に表在リンパ節の縮小が見られた。(終了 2 週後に再発。)

2. 朝日厚子 他. 兄弟間に発症した follicular lymphoma

臨床血液 2001 May;42(5):408-13. Review. 日本語

非ホジキンリンパ腫の再燃時に ESHAP 療法 2 回を施行し、その後、頸椎への放射線照射 (30Gy) を行っている。

3. 高橋徹 他. 腹腔内腫瘍で発症し、化学療法に抵抗性を示した CD7 陽性幹細胞性リンパ腫

臨床血液 1998 Dec;39(12):1185-9. 日本語

非ホジキンリンパ腫 (stage IV) と診断され CHOP 療法を行ったが、無効であったため ESHAP 療法 (VP 16 mg, CDDP 40 mg を 1～4 日目、Ara-C 3 g を 5 日目、mPSL 500mg を 1～5 日目に投与) をサルベージ療法として使用した。(腫瘍の縮小は認められなかった。)

4. 田野崎隆二 他. 悪性リンパ腫に対する自家末梢血幹細胞移植、— 非ホジキンリンパ腫の末梢血幹細胞移植の治療戦略における位置付けと ESHAP+PBSCT 療法—

臨床血液 1996 Jul;37(7):591-7. Review. 日本語

学会シンポジウムの要約論文である。慶応大学を中心として prospective study として、再発例のみな

らず初発高リスク群にも大量化学療法前の治療としてESHAP療法を使用していることが記載されている。

以上のように、臨床血液学会などの症例報告の学会誌に掲載が多く、実際の臨床現場で相当数の使用があるものと推定される。

## 6. 本剤の安全性に関する評価

DHAP は公表時(試験実施は 1984 年から 1986 年)の主な毒性は骨髄抑制であり、それに伴う重症感染症で登録全90症例中 10 症例の死亡例が報告されている。また ESHAP でも主な毒性は骨髄抑制であった。しかし、G-CSF が使用できなかったこれらの臨床試験当時とは異なり、現在では G-CSF の使用により、骨髄抑制に伴う好中球減少による重症感染症は十分な対応が可能となっているため、適切に G-CSF を使用し、十分な感染予防対策をとることで致命的な重症感染症の頻度は、きわめて低くなるものと推定される。事実、G-CSF が使用可能であった Parma study では DHAP での感染症死は認められなかった。また、ほぼ全例に grade 4 の好中球減少症が観察される救済化学療法である CHASE 療法でも、重篤な感染症および治療関連死亡は1例も認めずに治療を実施できていて、G-CSF、輸血、抗生物質の支持療法を熟知した腫瘍専門医が治療を行うのであれば安全に行える治療であり、安全性は担保できると判断した(Ogura M, Kagami Y, Taji H, et al. Phase I/II Study of New Salvage Therapy (CHASE) for Refractory or Relapsed Malignant Lymphomas. Int J Hematol.77;503-511, 2003.)

CDDP 使用による腎毒性については、DHAP の 90 症例中 4 例、ESHAP の 122 症例中 5 例に永続的なクレアチニンレベルの上昇が認められたと報告されている。DHAP 療法では、60 歳以上の症例や 300mg/m<sup>2</sup>以上の蓄積投与量の症例に多く認められたとしている。また、Parma study で DHAP2コース後に大量化学療法を受けた治療群では、grade 3 以上の腎毒性を認めなかったとされ、大量化学療法を前提とした救済化学療法としての DHAP 療法では十分な注意をすることで、重篤な腎毒性の発症は低いものと推定される。当然ではあるが、DHAP, ESHAPレジメンを実施するに当たっては、十分な輸液を行うことで尿量を確保し腎障害を最小限にする必要がある。また、DHAP 療法の原著では、血清クレアチニンレベルが 1.5-2.0mg/mL で CDDP を 75mg/m<sup>2</sup>に、2.1-3.0 mg/mL で 50mg/m<sup>2</sup>に各々減量することとしている。

CDDP は60歳以上の高齢者、CDDP の投与歴を有する症例、クレアチニンレベルの高い症例では、特に慎重投与、減量投与に十分注意して、熟練した医師が化学療法を行うことで安全性は担保できると判断した。

CDDPによる重度の消化器毒性は1984-86年のDHAPの試験実施期には、強力な制吐剤である 5HT3 antagonistが上市されておらず、1988年の公表論文での重度の消化器毒性の頻度は20%であったが、1991年に公表されたParma studyのpilot studyでは重篤な消化器毒性は4%と著減していた。Dexamethasone (1日 40 mg)を併用するDHAP療法では、5HT3 antagonistを予防投与で

dexamethasoneと併用する投与方法をとることになり、重度の悪心・嘔吐の発症予防がより期待できる { Italian Group For Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide.:J Clin Oncol. 2004 Feb 15;22(4):725-9. : 本論文では、dexamethasone 8mg(経静脈投与)を5HT3 antagonistと併用することが、化療後の急性の嘔気予防に優れているとされた}。

CDDPはgerm cell tumorなどにおけるBEP療法と同様の使用法であり、CDDP使用に習熟している医師であれば問題ないが、CDDP使用に習熟していない場合には添付文書などにおけるCDDP使用上の注意を十分に理解して上で、CDDP使用を熟知した医師の指導の基で実施することが重要と判断する。腫瘍に対する化学療法を熟知した医師が常勤する病院での使用とすることで、総合的な安全性が担保できると判断した。

国内では、まとまった症例数での臨床試験報告はなく、実地医療で本レジメンが使用されていると思われる。

## 7. 本剤の投与量の妥当性について

本剤(CDDP)の投与量はDHAPで100 mg/m<sup>2</sup>持続点滴、1日間、ESHAPで25 mg/m<sup>2</sup>持続点滴 4日間(総量100 mg/m<sup>2</sup>)であり、既承認の癌腫での使用法と同様である。

DHAP, ESHAPで使用されるCDDPの用法・用量はBEP療法などで使用され、添付文書のF法、G法として記載されている用法・用量とほぼ同等の用法・用量であり、妥当なものであると判断する。

DHAP, ESHAP療法ともに用量設定の試験の報告はなく、開発されたMD Anderson Cancer Centerでの検討により、phase II studyとして試験されたものである。しかし、DHAP療法で試験されたCDDPの用法・用量は、Parma pilot study, Parma studyなどで、計300例以上の症例のデータの蓄積があり、有効性、毒性の点に於いて妥当な用法・用量と判断される。CDDPのさらなる高用量については、腎毒性の点から検証する必要性、妥当性はないと考える。リンパ腫でのCDDPの用法・用量は、BEP療法などと同様の用法・用量であり、報告されている論文の毒性から、high-dose Ara-Cもしくはhigh-dose Ara-C + etoposideとの併用でも、血液毒性と腎毒性が重要な毒性であるが、血液毒性は可逆的であり、化学療法およびG-CSF、輸血、抗生物質の支持療法を熟知した医師が治療を行うのであれば安全に行える治療であり、安全性は担保できると判断した。78歳までの症例の6-10コーの投与で非可逆的な腎毒性の頻度が4%ほどであることから(Blood. 1988 Jan;71(1):117-22., J Clin Oncol. 1994 Jun;12(6):1169-76.)、年齢、蓄積量、血清クレアチニンレベル、投与コース数などに注意して慎重な使用をすることで、腎毒性の点からも妥当な用法・用量であると判断される。