

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/ μ l)、血小板減少症(最低値中央値 70,000/ μ 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日間持続し、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 未満の症例に対しては、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、2nd-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

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 未満の症例に対しては、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、2nd-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の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 $300\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $1.5\text{-}2.0\text{mg}/\text{mL}$ で CDDP を $75\text{mg}/\text{m}^2$ に、 $2.1\text{-}3.0\text{mg}/\text{mL}$ で $50\text{mg}/\text{m}^2$ 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、腫瘍専門医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。造血器腫瘍に関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^2 持続点滴、1日間、ESHAPで 25 mg/m^2 持続点滴 4日間(総量 100 mg/m^2)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。78歳までの症例の6-10コース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。