

抗がん剤報告書(案):再発難治性悪性リンパ腫 シスプラチン(CDDP)

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済化学療法
予定用法・用量	CDDP を <u>100 mg/m²持続点滴</u> 1日1回、もしくは 25 mg/m ² 持続点滴 4日間(総量100 mg/m ²)。(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	DHAP 療法 薬剤名 用法・用量 dexamethasone 40mg/day PO or IV 4日間 <u>cisplatin(CDDP) 100 mg/m²持続点滴 1日</u> cytarabine 2g/m ² 点滴 IV1 日2回12時間毎、1日間(day2) 3週から4週毎に3-4コース繰り返す。 ESHAP 療法 薬剤名 用法・用量 etoposide 40mg/m ² 点滴 IV 4日間 (days 1-4) methylprednisolone <u>250-500 mg/ day 点滴 IV 5日間 (days 1-5)</u> <u>cisplatin (CDDP) 25 mg/m² 持続点滴 4 日間(総量 100 mg/m²) (days 1-4)</u> cytarabine 2 g/m ² 持 1 日 1 回、1 日間 (day5) 3週から4週毎に3-4コース繰り返す。 (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。)

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 Jun;12(6):1169-76. .
4. Aparicio J, Segura A, Garcera 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/ m² c.i. i.v. over 24 hours day 1
Cytarabine , 2000 mg/ m² 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',700,500](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3041599&dopt=abstract))

・ ESHAP療法について

Etoposide , 40 mg/m² per day i.v. days 1-4
Methylprednisolone (Solumedrol), 250-500 mg/day i.v. days 1-5
Cytarabine , 2,000 mg/ m² i.v. day 5 (after cisplatin)
Cisplatin , 25 mg/ m² /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));

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法となることが、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

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 は上市されていないため使用されず、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 療法は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) となつたいわゆる 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

(公表論文の中での主要評価論文について数行の要約を書いてください。)

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.

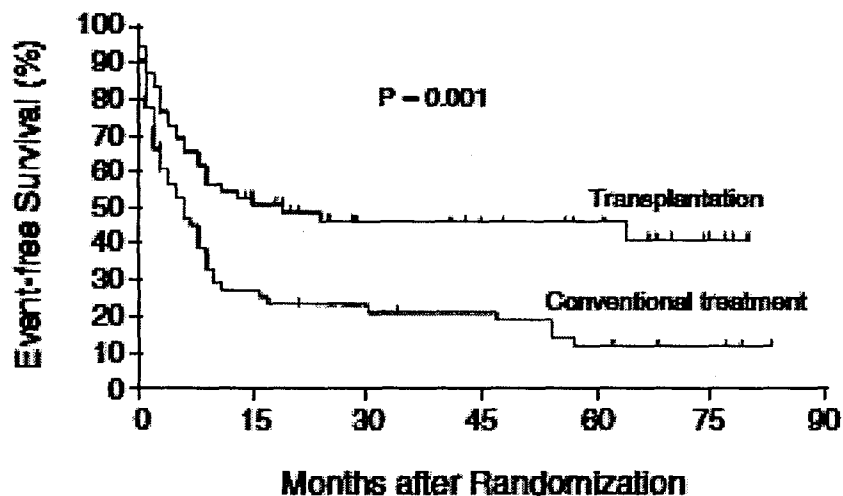
90症例の再発性リンパ腫(低悪性度13例、中悪性度72例、高悪性度5例;治療抵抗性52例、寛解後再発38例、20-78歳)に対し、DHAP療法(デキサメサゾン40 mg/day IV days 1-4、シスプラチン100 mg/m² 持続点滴 1日 day 1、シタラビン 2000 mg/m² IV 1日2回12時間毎、1日間 day 2)を3-4週間隔で6-10コース実施した結果、%CR, %PRは各31%, 26.5%であり、11ヶ月の観察期間中央値での2年生存割合は25%であった。低腫瘍量かつ正常LDH値の症例では%CRは67%、2年生存割合が61%と優れた成績を示したが、高腫瘍量かつ高LDH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/μl未満の好中球減少症、20,000/μl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/m²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

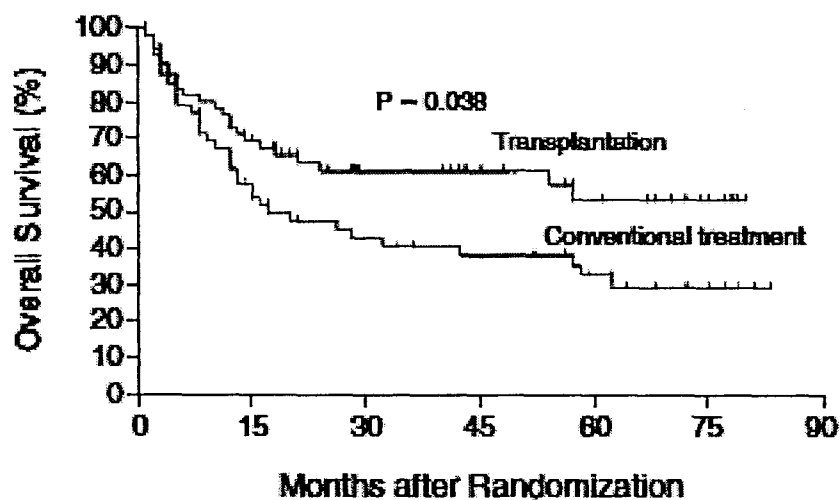
例に認められ、これらの症例ではCDDPは中止された。耳鳴りが4例では強く認められ、別の3例では重度の難聴が認められた。高腫瘍量かつ高LDH値の症例の5例でtumor lysis syndromeが認められ、内3例が死亡した。治療関連死亡として、好中球減少症に伴う敗血症10例、tumor lysis syndromeに伴う多臓器不全3例、呼吸不全2例が認められた。シタラビンによる急性神経毒性は稀であり、1例に重症の小脳失調を認めたが、その症例は以前にリンパ腫の髄膜浸潤のためにシタラビンの髄腔内投与を受けたことがある症例であった。(Blood. 1988 Jan;71(1):117-22)。本試験が実施された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/m²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, Hagemeister 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/m² 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/m² 持続点滴, 4日間 (総量 100 mg/m² (days 1-4), cytarabine 2 g/m² 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)} に対して 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、%CR, %PR は各