



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | MTX-HOPE is a low-dose salvage chemotherapy for aged patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma(本文)  |
| Author(s)    | 鈴木, 学   |
| Citation     |   |
| Issue Date   | 2021-09-30  |
| URL          | <a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1598">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1598</a>   |
| Rights       | Fulltext: Publisher's version is "J Clin Exp Hematop. 2021 Mar 18;61(1):22-28. doi: 10.3960/jslrt.20051. © 2021 The Japanese Society for Lymphoreticular Tissue Research", used under CC BY-NC-SA 4.0 |
| DOI          |   |
| Text Version | ETD   |

学位論文名

MTX-HOPE is a low-dose salvage chemotherapy for aged patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma

(MTX-HOPE : 再発難治性非ホジキンリンパ腫の高齢患者を対象とした低用量救援療法)

福島県立医科大学大学院医学研究科

造血器腫瘍病態学分野 血液内科学講座 (会津医療センター)

鈴木 学

## 概要

高齢化社会が進むにつれ、非ホジキンリンパ腫（NHL）患者の数は増加している。わが国における悪性リンパ腫の新規罹患者数は、2015年で30,103人と推計されており、高齢者での発症率が高い。リツキシマブなど新規分子標的薬によって、初発の高齢者に対する治療成績は向上したが、再発難治性（relapsed or refractory (r/r)）NHLの高齢患者の予後はいまだに不良である。加齢に伴う臓器機能の低下および併存疾患を複数有する事が多い高齢者では、化学療法による毒性やQOL（生活の質）の低下リスクが高く標準療法が非適応となり、治療選択肢が限られる。当院（福島県立医科大学会津医療センター附属病院）は、居住者の大部分が高齢者である地域をカバーしており、このような地域では患者背景や価値観など様々な要因を考慮して最適な治療を提供することが重要である。したがって、r/r NHLの高齢患者にとって、QOLを維持し、できるだけ在宅で過ごすことのできる安全で効果的な治療オプションの必要性が高い。我々は、isobologram法を用いた基礎研究の結果から、抗がん剤の量を減量し、薬剤の組み合わせ、投与タイミングを工夫し、5種類の薬剤名からMTX-HOPE（メトトレキサート、ヒドロコルチゾン、ビンクリスチン（オンコビン<sup>®</sup>）、ソブゾキササン（ペラゾリン<sup>®</sup>）、およびエトポシド）療法をr/r NHLに対する低用量サルベージ療法として開発し、有効性、安全性及び治療が奏功しやすい患者の特性を検証した。MTX-HOPE療法は福島県立医科大学（FMU）の倫理委員会によって承認され、関連するガイドライ

ンと規制に従って実施した。r/r NHL の患者 42 名を単施設後ろ向きコホート研究としてデータを分析した。患者の年齢中央値は 81 歳。パフォーマンスステータス (PS) が 2 以上の症例が 59.5%であり、対象患者の多くは、高齢かつ身体機能低下が認められた。MTX-HOPE 療法の完全奏功 (CR) 及び部分奏功 (PR) を合わせた全奏功率は 45.3%であった。全生存期間 (OS) の中央値 7 か月、1 年 OS は 43.7%、2 年 OS は 40.8%であり、長期生存を達成した患者も観察された。有害事象として、グレード 3 以上の好中球減少症と腎機能障害がそれぞれ 47.6%と 11.9%の患者で認められた。輸血療法や G-CSF を必要とする患者は観察されたものの 1 サイクルあたりの頻度は少なく、これらの副作用は一時的で回復可能であった。適切な支持療法により、MTX-HOPE 療法による治療を長期継続することができ、治療関連死は観察されなかった。また、MTX-HOPE 療法中に入院を必要とした患者の割合は 21.4%であり、外来での治療継続が可能であった。MTX-HOPE で治療を受けた患者のほとんどが入院せずに治療を継続できたため、医療費の面でも大きなメリットがあった。医療請求データ (レセプト) から算出した MTX-HOPE の医療費は中央値で 94,297 円/月であり、MTX-HOPE は費用対効果の高いレジメンであることが明らかになった。OS と無増悪生存期間 (PFS) の独立因子を同定するため、診断時、治療開始時、観察期間中の患者情報を基に単変量解析を実施したところ、OS、PFS とともに Ki-67 高陽性率 ( $\geq 50\%$ ) ( $P=0.020$ )、3~5 サイクル後の MTX-HOPE レジメンへの PR 以上の反応性 ( $P=0.002$ ) が有意に影響していた。交

絡因子をコントロールするために、Cox 比例ハザードモデルを用いて OS と PFS の多変量解析を行った。3~5 サイクル後の MTX-HOPE への PR 以上の反応性は、時間依存性変数として扱った。各解析は、独立因子に年齢 ( $\geq 75$ )、IPI ( $\geq 3$ )、およびリンパ腫組織型 (B 細胞リンパ腫または T 細胞リンパ腫) を追加することで評価した。OS および PFS の最終モデルには、Ki-67 陽性 ( $\geq 50\%$ ) が独立因子として同定された (HR 2.42、95%CI 1.15-5.09、 $P=0.020$ 、HR 2.10、95%CI 1.04-4.25、 $P=0.039$ )。この結果から OS と PFS の両方が、病理組織における Ki-67 高発現に対して negative な影響を受けることが明らかになった。Ki-67 は、細胞周期関連核タンパクであり、増殖中の細胞で発現が見られる。高陽性率はリンパ腫の悪性度が高い (aggressive) 状態と考えられる。結論として、MTX-HOPE 療法は r/r NHL の高齢患者にとって、安全かつ効果的な低用量サルベージ療法であることを示すことができた。また、多変量解析の結果から、非侵攻性 (non-aggressive) r/r NHL 患者に対してより良い適応となることが示された。

## 目次 (content)

- 1 略語 (abbreviation)
- 2 序論 (introduction)
  - 2-1 悪性リンパ腫の疫学
  - 2-2 高齢患者特有の問題点
  - 2-3 高齢者非ホジキンリンパ腫の治療
  - 2-4 MTX-HOPE 療法
  - 2-5 研究の目的
- 3 方法 (material and methods)
  - 3-1 対象患者
  - 3-2 プロトコール
  - 3-3 調査項目
  - 3-4 治療効果判定及び毒性の基準
  - 3-5 MTX-HOPE 療法に関わる医療費調査
  - 3-6 統計解析

- 4 結果 (results)
  - 4-1 患者背景
  - 4-2 安全性
  - 4-3 生存期間の解析
  - 4-4 治療に対する医療費
- 5 考察 (discussion)
- 6 引用文献 (references)
- 7 図 (figures) および表 (tables)
- 8 謝辞 (acknowledgment)

## 1. 略語 (abbreviation)

| 略語          | 正式名称   | 日本語名称                                    |
|-------------|--|--|
| MTX-HOPE 療法 | Methotrexate+Hydrocortisone+Vincristine+Sobuzoxane+ Etoposide 療法 | メトトレキサート+ヒドロコルチゾン+ビンクリスチン+ソブゾキサン+エトポシド療法 |
| ASCT        | Autologous peripheral blood stem cell transplantation            | 自家末梢血幹細胞移植                               |
| CI          | Confidence Interval  | 信頼区間                                     |
| COI         | Conflict of Interest   | 利益相反                                     |
| CR          | Complete Response  | 完全奏功                                     |
| CRu         | unconfirmed Complete Response                                    | 不確定完全奏功                                  |
| CT          | Computed Tomography  | コンピュータ断層撮影法                              |
| CTCAE       | Common Terminology Criteria for Adverse Events                   | 有害事象共通用語基準                               |
| DLBCL       | Diffuse large B-cell lymphoma                                    | びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫                        |
| eGFR        | estimated Glomerular Filtration Rate                             | 推算糸球体濾過率                                 |
| ETP         | Etoposide  | エトポシド                                    |
| FL          | Follicular lymphoma  | 濾胞性リンパ腫                                  |
| FMU         | Fukushima Medical University                                     | 福島県立医科大学                                 |
| FN          | Febrile neutropenia  | 発熱性好中球減少症                                |
| G-CSF       | Granulocyte-colony stimulating factor                            | 顆粒球コロニー刺激因子                              |
| HC          | Hydrocortisone   | ヒドロコルチゾン                                 |
| HR          | Hazard Ratio   | ハザード比                                    |
| IHC         | Immunohistochemistry   | 免疫組織染色                                   |
| IPI         | International Prognostic Index                                   | 国際予後指標                                   |
| IQR         | Interquartile range  | 四分位範囲                                    |



|        |  |                |
|--------|--|----------------|
| IWRC   | International workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphoma | 国際ワークショップの奏効基準 |
| LDH    | Lactate Dehydrogenase  | 乳酸脱水素酵素        |
| MCL    | Mantle cell lymphoma   | マントル細胞リンパ腫     |
| MST-16 | Sobuzoxane   | ソブゾキサシ         |
| MTX    | Methotrexate   | メトトレキサート       |
| NHL    | Non-Hodgkin Lymphoma   | 非ホジキンリンパ腫      |
| OR     | Overall response (CR+ CRu+PR)  | 全奏功            |
| OS     | Overall Survival   | 全生存期間          |
| PD     | Progressive Disease  | 病勢進行           |
| PFS    | Progression free Survival  | 無増悪生存期間        |
| PR     | Partial response   | 部分奏功           |
| PS     | Performance Status   | 全身状態の指標        |
| PTCL   | Peripheral T-cell lymphoma   | 末梢性T細胞リンパ腫     |
| QOL    | Quality Of Life  | 生活の質           |
| r/r    | relapsed/refractory  | 再発/再燃          |
| SD     | Stable Disease   | 病勢安定           |
| VCR    | Vincristine  | ビンクリスチン        |

## 2. 序論 (introduction)

### 2-1. 悪性リンパ腫の疫学

わが国における悪性リンパ腫の新規罹患者数は、2015年で30,103人と推計されており、約60%が男性である。発症は60歳を超えてから増えはじめ、70歳代でピークを迎え、高齢者での発症率が高い。罹患者率は、1995年、2005年、2015年で人口10万人あたりそれぞれ5.5人、13.3人、23.7人と増加している<sup>1-2)</sup>。わが国をはじめ先進国においては高齢化が急速に進んでおり、それに伴い高齢者の非ホジキンリンパ腫(NHL)患者の数は増加している。

### 2-2. 高齢患者特有の問題点

加齢に伴う臓器機能の低下および併存疾患を複数有する事が多い高齢者では、化学療法による毒性やQOL(生活の質)の低下リスクに注意を払わなければならない<sup>3)</sup>。

肝機能…高齢者では薬物の代謝および排泄が遅延し、長期間薬物の血中濃度が上昇する事がある。原因として、加齢による肝体積および肝血流量の減少が関連している<sup>4)</sup>

<sup>5)</sup>。特に肝代謝薬を使用する際は、慎重なモニタリングが必要である。

腎機能…糸球体濾過率（GFR）で測定される腎機能は、加齢とともに低下する。加齢による筋肉量の減少から血清Cr値が正常であっても、腎機能障害を認める場合が多い。腎排泄型の薬剤に対しては、腎機能障害時に薬剤が蓄積し重篤な副作用が出現しうるため、腎機能に応じた用量調節が必要となる。推算糸球体濾過率（eGFR）を算出するなど腎機能を正確に、また定期的に評価する必要がある<sup>6)</sup>。

心臓…加齢により心不全、冠動脈疾患、弁膜症性心疾患のリスクは増加する。また、悪性リンパ腫治療の標準治療薬であるドキソルビシンなどのアントラサイクリン系薬剤、近年使用頻度が高まっている分子標的薬は心毒性があることが報告されている。特にアントラサイクリン系薬剤による心不全は予後が極めて悪い<sup>7)</sup>。

筋肉…加齢、運動不足、サルコペニアにより筋肉量は減少する。化学療法は筋肉量を更に喪失させ、可動性や機能性低下の原因となる。

骨髄機能…高齢患者では、骨髄予備能が低下するため、化学療法による重度かつ長期化した骨髄抑制のリスクが高くなる。治療を継続するには、G-CSFなど適切な支持療法が重要である<sup>5)</sup>。

生活の質 (QOL) …QOL は、高齢のがん患者を治療する際の意味決定の重要な要素である。重篤な併存疾患を有する患者にとっては、化学療法のリスクがその利点を上回ることが多い。最新の併用レジメンで見られる奏効率の高さと生存期間の延長が、副作用と QOL への悪影響に勝るかどうか慎重に検討すべきである<sup>3)</sup>。

ポリファーマシー…高齢者、特に75歳以上では平均的な服用薬剤の種類が増加する。厚生労働省の調査によると、75歳以上の約1/4が7種類以上、4割が5種類以上の薬剤を処方されている<sup>8)</sup>。高齢の患者が大量の薬物を使用すると、特にチトクローム P450 系を介して代謝される薬物については、有害な薬物相互作用の可能性が高くなる<sup>9)</sup>。

### 2-3. 高齢者非ホジキンリンパ腫の治療

NHL で最も頻度の高い病型である DLBCL を中心とした aggressive NHL に対する予後予測モデルとして国際予後指標 (International Prognostic Index : IPI) が広く用いられている。このモデルにおいて、高齢は予後不良因子とされている。しかし、制吐剤や G-CSF の支持療法薬の改良、リツキシマブなど分子標的薬の上市によって、初発の高齢者に対する治療成績は向上した<sup>10)</sup>。また、再発時においても様々なサルベージ療法の報告がされている。しかし、臨床試験において対象となる高齢者は慎重に

選択された集団であり、実臨床において臨床試験の成績をそのまま適応することは難しい。患者が標準的なサルベージ療法に耐えられない場合は、特に高齢患者のために設計されたレジメンが試みられる。

#### 2-4. MTX-HOPE 療法

MTX-HOPE 療法は、抗がん剤の投与量を減らし、使用するタイミングと組み合わせを工夫して、副作用が少なく有効性が高いと思われる治療法である。原理は加納らの *in vitro* による基礎実験を基にしている。Sobuzoxane (MST-16) は 2,6-dioxopiperazine 誘導体で、esterase により活性代謝物である ICRF-154 になる。ICRF-154 と様々な抗がん剤との併用効果は synergism (相乗作用)、additivity (相加作用)、antagonism (拮抗作用) などで評価されており、報告によると doxorubicin、etoposide との併用では synergism (相乗作用)、vincristine、cytarabine との併用では additivity (相加作用)、methotrexate との併用では antagonism (拮抗作用) であることが認められている。また、MTX と VCR の同時投与では効果が拮抗的であるが、MTX を先行投与し、8~24 時間後に VCR を投与すると強い相乗効果が認められている<sup>11-17)</sup>。

これらの解析データに基づいて角田らは、r/r NHL のためのサルベージ療法として methotrexate (MTX)、hydrocortisone (HC)、vincristine (VCR)、sobuzoxane (MST-16)、etoposide (ETP) による多剤併用レジメンを開発し、MTX-HOPE と命名した<sup>18)</sup>。

このレジメンは外来で実施できるという利点がある。スケジュールは外来日前日に methotrexate (MTX) を 20mg/day 服用し、外来日に hydrocortisone (HC)100mg と vincristine (VCR) 1mg を点滴静注、外来日の翌日、翌々日に sobuzoxane (MST-16) 400mg/day と etoposide (ETP) 25mg/day を服用する。骨髄抑制の程度に応じて 2~3 週ごとに繰り返し、病態進行 (PD) となるまで継続する。

## 2-5. 研究の目的

再発難治性 (r/ r) NHL の高齢患者では、身体機能の低下、併存疾患、臓器障害などの制約で標準療法が非適応となり、治療選択肢が限られる。当院 (福島県立医科大学会津医療センター附属病院) は、居住者の大部分が高齢者である地域をカバーしており、このような地域では患者背景や価値観など様々な要因を考慮して最適な治療を提供することが重要である。また、高齢者は若年者と比較しても薬物療法による有害事象の発症率は高く、重症例も多く見られ長期入院の要因となる。したがって、r/r NHL の高齢患者にとって、外来で実施可能で、できるだけ在宅で過ごすことのできる安全で効果的な治療法が望まれる。

私たちは以前、少数の非ホジキンリンパ腫患者を対象に MTX-HOPE レジメンの安全性と有効性を報告している。以前の研究では、患者年齢中央値は 70 歳で、全生存期間 (OS) 中央値は 11.1 ヶ月であった<sup>18)</sup>。また、最近別のグループが MTX-HOPE レジメン

の有効性を報告しており、全生存期間 (OS) 中央値は 10 ヶ月、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 7 ヶ月であった<sup>19)</sup>。しかし、どちらの報告も対象症例は 10 数例と少数であり、症例数の蓄積が必要である。さらに MTX-HOPE 療法に反応しやすい非ホジキンリンパ腫患者の特徴はまだ不明である。そこで、MTX-HOPE レジメンの有効性と安全性を検証し、本レジメンに適した患者を特定する事を目的に単施設レトロスペクティブコホート研究を実施した。

### 3. 方法 (material and methods)

#### 3-1. 対象患者

本研究は単施設レトロスペクティブコホート研究として実施した。本研究は、福島県立医科大学の倫理委員会の承認を得て、関連するガイドラインや規則に基づいて実施した（承認番号 1834）。本研究に参加する前に、すべての被験者から書面によるインフォームドコンセントを得た。2009 年から 2020 年までに DLBCL、マントル細胞リンパ腫（MCL）、末梢性 T 細胞リンパ腫（PTCL）などの非ホジキンリンパ腫と診断された r/r NHL の患者で MTX-HOPE 療法を受けた 42 名のカルテから、患者の特徴と検査データを取得した。

#### 3-2. プロトコール

MTX-HOPE レジメンは 2~3 週間ごとに繰り返し、1 日目に MTX（20mg）を経口投与し、2 日目に HC（100mg）と VCR（1mg）を点滴投与し、3 日目と 4 日目に MST-16（400mg）と ETP（25mg）を経口投与した（Table 1）。好中球減少を呈した患者には支持療法として顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を投与した。



### 3-3. 調査項目

調査項目は以下の通りとした。

- 治療開始時の情報

年齢、性別、身長、体重、パフォーマンスステータス（PS）、治療開始時の status(再発/再燃)、全治療レジメン数、前治療レジメンの内容、リツキシマブの使用の有無、病型分類、末梢血血球算定、生化学検査、血清学的検査とした。

- 診断時の情報

国際予後指標（IPI）、病型分類（Ann Arbor 分類）、骨髄浸潤の有無、節外病変の有無、病理組織診断、免疫組織化学検査とした。

- 観察期間の情報

画像検査、末梢血血球算定、生化学検査、血清学的検査、支持療法（輸血、G-CSF 等）とした。

### 3-4. 治療効果判定及び毒性の基準

悪性リンパ腫の有効性評価は、「改訂版 NHL の効果判定規準の標準化国際ワークショップレポート」に基づいて行った。これらの基準に基づき、治療効果を完全奏効（CR）、不確定完全奏功（CRu）、部分奏効（PR）、病勢安定（SD）、病勢進行（PD）と定義した。副作用と毒性の評価には、身体検査と臨床検査を用いた。毒性

は、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, Version 4.0 に従って評価した。

### 3-5. MTX-HOPE 療法に関わる医療費調査

治療期間中の総医療費を診療報酬明細書（レセプト）データを用いて計算した。総医療費から患者 1 人あたりの月額医療費である PPPM (per patient per month) を算出した。外来のみで治療できた患者と入院を必要とした患者の PPPM を比較した。また、MTX-HOPE 療法の 1 レジメン当たりの薬剤費を 2020 年の薬価を基に算出し、他の代表的なレジメンの薬剤費と比較した。

### 3-6. 統計解析

すべての統計解析は、R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) のグラフィカルユーザーインターフェースである EZR (埼玉医療センター、自治医科大学、埼玉県、日本) を用いて行った。EZR は生物統計学で頻繁に使用される統計関数を追加するために設計された R commander の改良版である<sup>20)</sup>。パラメータの分布の正規性を分析するために、Kolmogorov-Smirnov 検定を使用した<sup>21-</sup><sup>22)</sup>。正規分布を持つすべての変数は、平均値±標準偏差として表し、対数正規分布を持つものは、四分位間距離 (IQR) を持つ中央値として表した。全生存期間は、

MTX-HOPE 療法開始日から死亡日までの期間、または最終フォローアップ日と定義した<sup>23)</sup>。PFS は、MTX-HOPE 療法開始日から再発、死亡、または最終フォローアップ日までの期間と定義した。OS と PFS は、Kaplan-Meier 法により推定し、log-rank 検定<sup>20,23)</sup>により比較した。潜在的な予後因子のハザード比 (HR) と関連する 95%信頼区間 (CI) はコックス比例ハザードモデルを用いて算出した。単変量解析で  $p < 0.10$  の変数は、多変量解析では独立変数として使用した<sup>24)</sup>。共変量の値が時間と共に変動する場合は時間依存性変数として扱った。すべての統計的検定は両側で、有意水準は 0.05 とした。

## 4. 結果 (results)

### 4-1. 患者背景

本研究で MTX-HOPE 療法を受けた 42 例の年齢中央値は 81 歳（範囲 57～90 歳）で、36%が女性だった（Table 2）。MTX-HOPE 療法を受けた 7 例（16.7%）は 70 歳未満であった。その内 6 人の患者は複数の前治療歴があり、もう 1 人の患者は重度の肺疾患とパフォーマンスステータス（PS）の不良が認められた。これらの患者は高用量サルベージ療法の適応がなく、MTX-HOPE 療法を受けることに同意した。MTX-HOPE 療法中に入院を必要とした患者の割合は 21.4%であった。25 人の患者は前治療に難治性で、17 人は再発患者だった。また、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の PS スコアが 2 以上の患者の割合は 59.5%、貧血（ヘモグロビンが 10g/dL 未満）の患者の割合は 42.9%、乳酸脱水素酵素（LDH）値が正常値の上限を超えた患者の割合は 54.8%であった。診断時の国際予後診断指数（IPI）スコアが中・高リスクの患者の割合は 92.9%、進行期（III 期・IV 期）の患者の割合は 85.6%であった。患者のリンパ腫組織型は、DLBCL が 28 例、濾胞性リンパ腫（FL）が 1 例、MCL が 1 例、T 細胞リンパ腫が 11 例、リンパ節外 NK/T 細胞リンパ腫が 1 例であった。また、免疫組織染色（IHC）による Ki-67 陽性率が 50%以上の患者の割合は 36%であった。さらに、3～5 サイクル後の MTX-HOPE に対する反応性をコンピュータ断層撮影（CT）で評価した。

その時点で CR または CRu を達成した患者の割合は 19%、PR は 26.2%、SD は 31%、PD は 23.8%であった。

#### 4-2. 安全性

MTX-HOPE の血液学的小よび非血液学的毒性を示す (Table 3)。グレード 3 及び 4 の好中球減少が 47.6%に認められ、発熱性好中球減少が 9.5%に認められた。G-CSF の投与を必要とした患者は 24 例 (57.1%) であった。1cycle 当たり平均投与頻度は、1 回未満が 81%であり、複数回必要であった患者は 19%であった。

グレード 3 および 4 の貧血および血小板減少は、それぞれ 35.7%および 14.3%に認められた。赤血球輸血を必要とした患者は 13 例 (31%)、血小板輸血を必要とした患者は 4 例 (9.5%) であった。1cycle 当たりの平均輸血頻度は、赤血球輸血、血小板輸血とも 1 回未満が 97.6%であり、1 回以上必要であった患者は 2.4%であった。

(Table 3)

MTX-HOPE 療法を受けた患者では、肝障害、腎機能障害、悪心、嘔吐、感染症などの重篤な非血液学的毒性はほとんど認められなかった。本試験では、グレード 1 の末梢神経障害のために一時的に VCR を中止した患者が 17 人いた。しかし、ほとんどの患者はビタミン B12 とプレガバリンを投与しながら VCR を継続することができた。他の薬剤に関しては減量の必要はなかった。さらに、治療に関連した死亡例はなかった。

しかし、治療中止イベントは6件で、肺炎が4件、敗血症が1件、急性腎障害が1件あった。

#### 4-3. 生存期間の解析

生存者の追跡期間中央値は213日（範囲、12～2763日）であった。OS中央値は7カ月（範囲、0～91カ月）（Fig 1a）、PFS中央値は3.5カ月（範囲、0～91カ月）であった（Fig 1b）。次に、単変量解析を行い、OSとPFSの独立因子を同定した（Table 4）。OSはKi-67高陽性率（ $\geq 50\%$ ）（ $P=0.020$ ）、3～5サイクル後のMTX-HOPEレジメンへのPR以上の反応性（ $P=0.002$ ）が有意に影響していた（Fig 1c）。PFSも同様にKi-67高陽性率（ $\geq 50\%$ ）（ $P=0.039$ ）、3～5サイクル後のMTX-HOPEレジメンへのPR以上の反応性（ $P<0.001$ ）が有意に影響していた（Fig 1d）。IPI、リンパ腫の状態（r/r）、リンパ腫組織型（B細胞リンパ腫またはT細胞リンパ腫）、およびその他の因子は、OSまたはPFSに影響を与えなかった。

さらに、交絡因子をコントロールするために、Cox比例ハザードモデルを用いてOSとPFSの多変量解析を行った。3～5サイクル後のPR以上のMTX-HOPEへの反応性は、時間依存性変数として扱った<sup>24)</sup>。各解析は、独立因子に年齢（ $\geq 75$ ）、IPI（ $\geq 3$ ）、およびリンパ腫組織型（B細胞リンパ腫またはT細胞リンパ腫）を追加することで評価した（Table 5）。OSおよびPFSの最終モデルには、Ki-67陽性（ $\geq 50\%$ ）が独立

因子として同定された (HR 2.42、95%CI 1.15-5.09、P=0.020、HR 2.10、95%CI 1.04-4.25、P=0.039)。

#### 4-4. 治療に対する医療費

患者1人あたりの医療費は月額 PPPM (per patient per month) で、中央値 94,297 円(範囲、15,645 円~2,038,710 円)であった。外来のみで治療できた患者の PPPM は、中央値 69,836 円(範囲、15,645 円~234,074 円)であり、入院を必要とした患者の PPPM は中央値 875,145 円(範囲、332,970 円~2,038,710 円)であった。(Table 6) また、MTX-HOPE の1レジメン当たりの薬剤費は約 8,000 円であり、他のレジメンと比較して安価であった。(Table 7)

## 5. 考察 (discussion)

本研究では、自家幹細胞移植 (ASCT) や従来の高用量サルベージ化学療法を受けられないフレイルな高齢 r/r NHL 患者を対象に、MTX-HOPE の安全性と有効性を検証した。その結果、MTX-HOPE レジメンは、これらの r/r NHL 患者に対して有効で忍容性があることが示された。さらに、MTX-HOPE 治療を受けた患者のほとんどは入院せずに治療が可能だった。また、MTX-HOPE 療法への反応性を時間依存性変数とした多変量解析により、Ki-67 高陽性率が OS および PFS に対して negative な独立因子として同定された。

Ki-67 は細胞周期に関連するタンパク質の一つであり、リンパ腫細胞の増殖と強く関連しており、リンパ腫の進行につながっている。NHL において Ki-67 陽性率のカットオフ値を 45% に設定することで、低悪性度 (indolent) と侵襲性 (aggressive) に区別されるとの先行研究での報告がある<sup>25-26)</sup>。また、DLBCL においては Ki-67 の陽性率が 60% 以上の場合、予後が不良だった報告がある<sup>27)</sup>。この事を踏まえて、我々は 50% をカットオフ値として設定した。コックス比例ハザードモデルを用いた多変量解析の結果、MTX-HOPE レジメンへの PR 以上の反応性を時間依存性変数として扱うと、Ki-67 の高陽性率であることが OS と PFS に対して、negative な独立因子であることが明らかになった。この結果は、Ki-67 高陽性率のリンパ腫患者には MTX-HOPE の効果が低い



ことを示唆している。しかしながら本研究では、診断時の検体情報を使用しているため、MTX-HOPE によるサルベージ療法開始時には、リンパ腫組織の形態が変化している可能性も考慮しなければならない。

本研究では、MTX-HOPE 療法を受けた患者は高齢者であり、PS スコアが悪化していた。これらの患者は、腎機能障害や貧血などの併存疾患を有していたため、他の標準的なサルベージ治療を受けることができなかった。MTX-HOPE の全奏効率（ORR）は45.2%であった。SD 以上の治療反応率は76.2%で、多くの症例で治療反応が認められた。全生存期間の中央値は7カ月、1年生存率は43.7%、2年生存率は40.8%であり、長期生存を達成した患者も認められた。さらに、MTX-HOPE 療法では治療関連死はなく、安全に実施できた。再発 DLBCL を対象とした SCHOLAR-1 試験（最大規模の患者レベルのプール解析）によると、全生存期間中央値は6.3ヶ月、2年生存率は20%だった<sup>28)</sup>。我々の研究では、フレイルな高齢患者をターゲットとしていると考え、結果から MTX-HOPE 療法は忍容性があり、効果的であることを示している。MTX-HOPE 療法にはグレード3以上の副作用がいくつか認められた。高齢患者にとって、化学療法を継続するためには、輸血やG-CSFを含む適切な支持療法が一般的に重要であるが、輸血やG-CSFの1サイクルあたりの頻度は少なく、これらの副作用は一時的で回復可能であった。

さらに、MTX-HOPE で治療を受けた患者のほとんどが入院せずに治療を継続できたため、医療費の面でも大きなメリットがあった。海外では日本とは医療保険制度が異なるが、これまでの報告によると非ホジキンリンパ腫の医療費は、最初の2年間の治療で患者1人当たり月額5,871ドル (PPPM) と推定されており<sup>29)</sup>、高齢者のr/r DLBCL患者の医療費は年間97,000ドル以上であることが示されている<sup>30)</sup>。また、発熱性好中球減少症 (FN) の患者の医療費はより高額である<sup>31)</sup>。我々の研究では、医療請求データ (レセプト) から算出したMTX-HOPEの医療費は中央値で94,297円/月であった。これらのデータから、MTX-HOPEは費用対効果の高いレジメンであることが明らかになった。

しかし、本研究にはいくつかの限界がある。第一に、MTX-HOPEに対する奏効性は、国際ワークショップの奏効基準 (IWRC) に基づいたが、評価は決まったサイクル後には行われなかった。そのため、MTX-HOPEを受けた患者の間で奏効評価期間に差があった。最後に、本試験は単施設単群試験であった。MTX-HOPE療法の安全性と有効性を確認するためには、他のサルベージレジメンを用いた前向き比較試験の必要性がある。

結論として、MTX-HOPE療法はr/rの高齢非ホジキンリンパ腫患者に対して安全かつ有効である。MTX-HOPE療法の利点は、主として外来で治療ができ、QOLの維持に寄与できることである。病理組織のKi-67高陽性率は、MTX-HOPE療法の予後に対してnegativeな独立因子として同定された。この結果は、MTX-HOPEの適応を検討する際

の参考になるかもしれない。以上の結果から、MTX-HOPE は高齢者や非侵攻性 (non-aggressive) r/r NHL 患者にとって魅力的なサルベージレジメンであると結論づけた。

このレジメンの有効性を検証するためには、さらなる前向き研究が必要である。

## 6. 引用文献 (references)

1. 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス ganjoho. Jp [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/index.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html)
2. 日本血液学会編 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版補訂版 日本血液学会
3. Stuart M Lichtman. Systemic chemotherapy for cancer in older adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Feb 17, 2021.)
4. Saehney R, Sehl M, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part1. *Cancer J* 2005; 11:449.
5. Sehl M, Saehney R, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part1. *Cancer J* 2005; 11:461.
6. がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016年 日本腎臓学会、日本癌治療学会、日本臨床腫瘍学会、日本腎臓病薬物療法学会
7. G M Felker, R E Thompson, J M Hare, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1077.
8. 高齢者の医薬品適正使用の指針 総論編 2018年 厚生労働省

9. Kivisto KT, Kroemer HK, Eichelbaum M. The role of human cytochrome P450 enzymes in the metabolism of anticancer agents: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40:523.
10. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011 May;12(5):460-8.
11. Kano Y, Ohnuma T, Okano T, Holland JF. Effects of vincristine in combination with methotrexate and other antitumor agents in human acute lymphoblastic leukemia cells in culture. *Cancer Res.* 1988;48:351-356.
12. Kano Y, Narita T, Suzuki K, et al. The effects of ICRF-154 in combination with other anticancer agents in vitro. *Br J Cancer.* 1992;66:281-286.
13. Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, et al. In vitro cytotoxic effects of a tyrosine kinase inhibitor STI571 in combination with commonly used antileukemic agents. *Blood.* 2001;97:1999-2007.
14. Kano Y, Suzuki K, Akutsu M, et al. Effects of CPT-11 in combination with other anti-cancer agents in culture. *Int J Cancer.* 1992;50:604-610.

15. Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Suzuki K, Yazawa Y, Furukawa Y. Schedule-dependent synergism and antagonism between raltitrexed (“Tomudex”) and methotrexate in human colon cancer cell lines *in vitro*. *Jpn J Cancer Res*. 2001;92:74-82.
16. Akutsu M, Furukawa Y, Tsunoda S, Izumi T, Ohmine K, Kano Y. Schedule-dependent synergism and antagonism between methotrexate and cytarabine against human leukemia cell lines *in vitro*. *Leukemia*. 2002;16:1808-1817.
17. Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, Furuta M, Yazawa Y, Ando J. Schedule-dependent synergism and antagonism between paclitaxel and methotrexate in human carcinoma cell lines. *Oncol Res*. 1998;10:347-354.
18. Tsunoda S, Kobayashi H, Inoue K, et al. MTX-HOPE (methotrexate, hydrocortisone, vincristine, sobuzoxane, and etoposide) as a low-dose salvage chemotherapy for recurrent or refractory non-Hodgkin’s lymphoma. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2007;34:885-889.
19. Fukunaga A, Okamoto Y, Shibata S, et al. Efficacy of salvage therapy with MTX-HOPE for elderly patients with heavily pretreated non-Hodgkin’s lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2020;60:37-40.
20. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452-458.

21. Koyama D, Sato Y, Aizawa M, et al. Soluble alphaKlotho as a candidate for the biomarker of aging. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;467:1019-1025.
22. Yamamoto S, Koyama D, Igarashi R, et al. Serum endocrine fibroblast growth factors as potential biomarkers for chronic kidney disease and various metabolic dysfunctions in aged patients. *Intern Med.* 2020;59:345-355.
23. Minakata D, Fujiwara S, Ito S, et al. A low-dose cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor priming regimen versus a daunorubicin plus cytarabine regimen as induction therapy for older patients with acute myeloid leukemia: a propensity score analysis. *Leuk Res.* 2016;42:82-87.
24. Nitta H, Terui Y, Yokoyama M, et al. Absolute peripheral monocyte count at diagnosis predicts central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.* 2015;100:87-90.
25. Hashmi AA, Hussain ZF, Faridi N, Khurshid A. Distribution of Ki67 proliferative indices among WHO subtypes of non-Hodgkin's lymphoma: association with other clinical parameters. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:8759-8763.
26. Broyde A, Boycov O, Strenov Y, Okon E, Shpilberg O, Bairey O. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol.* 2009;84:338-343.

27. Lossos IS, Morgensztem D. Prognosis biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:995-1007.
28. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017;130:1800-1808.
29. Kutikova L, Bowman L, Chang S, Long SR, Arning M, Crown WH. Medical costs associated with non-Hodgkin's lymphoma in the United States during the first two years of treatment. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:1535-1544.
30. Danese MD, Griffiths RI, Gleeson ML, et al. Second-line therapy in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): treatment patterns and outcomes in older patients receiving outpatient chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:1094-1104.
31. Li S, Liu J, Bowers C, et al. Febrile neutropenia-related care and associated costs in elderly patients with breast cancer, lung cancer, or non-Hodgkin lymphoma. *Support Care Cancer*. 2020;28:113-122.



## 7. 図 (figures) および表 (tables)

**Table 1. The protocol of MTX-HOPE**

| <b>Agent</b>        | <b>Dose/day</b> | <b>Route</b> | <b>Days</b> |
|---------------------|-----------------|--------------|-------------|
| Methotrexate (MTX)  | 20 mg           | po           | 1           |
| Hydrocortisone (HC) | 100 mg          | div (15min)  | 2           |
| Vincristine (VCR)   | 1 mg            | div (15min)  | 2           |
| Sobuzoxane (MST-16) | 400 mg          | po           | 3, 4        |
| Etoposide (ETP)     | 25 mg           | po           | 3, 4        |

Abbreviations: MTX-HOPE, methotrexate, hydrocortisone, vincristine, sobuzoxane, and etoposide; po, per os; div, intravenous drip.

**Table 2. Patient characteristics**

| <b>Characteristics</b>                         | <b>MTX-HOPE patients</b> |
|--|--------------------------|
| Patients, n                                    | 42                       |
| Hospitalization during MTX-HOPE administration | 9 (21)                   |
| <b><u>At the start of treatment</u></b>        |                          |
| Age, median [min, max]                         | 81 [57, 90]              |
| Women, n (%)                                   | 15 (36)                  |
| Performance status, n (%)                      |                          |
| 0-1  | 17 (41)                  |
| 2-4  | 25 (60)                  |
| Status before MTX-HOPE treatment, n (%)        |                          |
| Relapsed                                       | 17 (41)                  |
| Refractory                                     | 25 (60)                  |
| Number of pretreatment regimens, n (%)         |                          |
| 1  | 31(74)                   |
| 2  | 3 (7.1)                  |
| ≥3   | 8 (19)                   |
| Pretreatment regimen, n (%)                    |                          |
| CHOP +/-R                                      | 28 (67)                  |
| DeVIC +/-R                                     | 5 (12)                   |
| GDP +/-R                                       | 3 (7.1)                  |
| Other  | 6 (14)                   |
| Previous treatment history of rituximab, n (%) | 29 (69)                  |
| Histology, n (%)                               |                          |
| B cell lymphoma                                | 30 (71)                  |
| DLBCL  | 28 (67)                  |
| FL   | 1 (2.4)                  |
| MCL  | 1 (2.4)                  |
| T cell lymphoma                                | 11 (26)                  |
| Extranodal NK/T cell lymphoma                  | 1 (2.4)                  |
| Anemia (Hb <10), n (%)                         | 18 (43)                  |
| CKD, n (%)                                     | 16 (38)                  |
| LDH high (≥upper normal limit; 240)            | 23 (55)                  |
| BMI (<20 kg/m <sup>2</sup> ), n (%)            | 15 (36)                  |
| <b><u>At diagnosis</u></b>                     |                          |
| IPI, n(%)                                      |                          |

|   |         |
|---|---------|
| Low risk  | 3(7.1)  |
| Intermediate risk                                 | 16 (38) |
| High risk   | 23 (55) |
| Stage, n(%)                                       |         |
| I   | 4 (9.5) |
| II  | 2 (4.8) |
| III   | 9 (21)  |
| IV  | 27 (64) |
| Bone marrow involvement, n (%)                    | 12 (29) |
| Extranodal lesion, n (%)                          | 33 (79) |
| B symptoms present, n (%)                         | 12 (29) |
| Ki-67 high ( $\geq 50\%$ ), n(%)                  | 15 (36) |
| DLBCL   | 12 (29) |
| MCL   | 1 (2.4) |
| T cell lymphoma                                   | 2 (4.8) |
| <b><u>Response after 3 to 5 cycles, n (%)</u></b> |         |
| Complete response (CR)/unconfirmed CR             | 8 (19)  |
| Partial response (PR)                             | 11 (26) |
| Stable disease (SD)                               | 13 (31) |
| Progressive disease (PD)                          | 10 (24) |

Abbreviations: DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; FL, follicular lymphoma; MCL, mantle cell lymphoma; CKD, chronic kidney disease.

**Table 3. Adverse effects of MTX-HOPE therapy**

|   | All Grades | Grade $\geq 3$ |
|---|------------|----------------|
| <b>Hematological toxicity</b>           |            |                |
| Neutropenia                             | 33 (79)    | 20 (48)        |
| Febrile neutropenia n, (%)              | -          | 4 (9.5)        |
| Anemia n, (%)                           | 39 (93)    | 15 (36)        |
| Thrombocytopenia n, (%)                 | 30 (71)    | 6 (14)         |
| <b>Nonhematological toxicity</b>        |            |                |
| Liver damage                            | 10 (24)    | 2 (4.8)        |
| Renal dysfunction                       | 24 (57)    | 5 (12)         |
| Nausea                                  | 8 (19)     | 0 (0)          |
| Vomiting                                | 1 (2.4)    | 0 (0)          |
| Infection                               | 10 (24)    | 3 (7.1)        |
| Neuropathy                              | 17 (40)    | 0 (0)          |
| <b>Hematological supportive care</b>    |            |                |
| Red blood cell transfusion              | 13 (30.9)  |                |
| Platelet transfusion                    | 4 (9.5)    |                |
| G-CSF                                   | 24 (57.1)  |                |
| <b>Treatment-related deaths</b>         | 0 (0)      |                |
| <b>Treatment discontinuation events</b> | 6 (14)     |                |
| Pneumonia                               | 4 (9.5)    |                |
| Sepsis                                  | 1 (2.4)    |                |
| Acute kidney injury                     | 1 (2.4)    |                |

## Frequency and details of hematological supportive care

---

| <b>Frequency of G-CSF administration per cycle</b>       |           |
|--|-----------|
| No administration n, (%)                                 | 18 (42.9) |
| 0-1 dose n, (%)  | 16 (38.1) |
| 1-5 dose n, (%)  | 5 (11.9)  |
| ≥5 dose n, (%)   | 3 (7.1)   |
| <b>Frequency of red blood cell transfusion per cycle</b> |           |
| No transfusion n, (%)                                    | 29 (69)   |
| 0-2 unit n, (%)  | 12 (28.6) |
| ≥2 unit n, (%)   | 1 (2.4)   |
| <b>Frequency of platelet transfusion per cycle</b>       |           |
| No transfusion n, (%)                                    | 38 (90.5) |
| 0-10 unit n, (%)   | 3 (7.1)   |
| ≥10 unit n, (%)  | 1 (2.4)   |

---

**Table 4. Univariate analysis of overall survival and progression-free survival**

| Variable                           | Overall survival        |                | Progression-free survival |                      |
|------------------------------------|-------------------------|----------------|---------------------------|----------------------|
|                                    | Hazard ratio (95%CI)    | p-value        | Hazard ratio (95%CI)      | p-value              |
| Age ≥75                            | 1.11 (0.51-2.41)        | 0.79           | 1.23 (0.59-2.53)          | 0.58                 |
| Sex (female)                       | 0.89 (0.42-1.92)        | 0.77           | 0.82 (0.40-1.65)          | 0.58                 |
| BMI ≥ 20 kg/m <sup>2</sup>         | 0.64 (0.29-1.43)        | 0.28           | 0.73 (0.35-1.54)          | 0.41                 |
| Hb>10                              | 0.61 (0.29-1.31)        | 0.20           | 0.97 (0.48-1.98)          | 0.94                 |
| eGFR> 60                           | 0.75 (0.36-1.58)        | 0.45           | 0.75 (0.37-1.51)          | 0.42                 |
| Number of pretreatment regimens ≥2 | 1.37 (0.63-3.00)        | 0.43           | 1.44 (0.70-2.97)          | 0.32                 |
| IPI ≥3                             | 0.69 (0.29-1.63)        | 0.39           | 1.02 (0.44-2.36)          | 0.96                 |
| Stage ≥III                         | 0.63 (0.26-1.56)        | 0.32           | 0.97 (0.40-2.35)          | 0.94                 |
| PS≥2                               | 1.22 (0.58-2.55)        | 0.61           | 1.22 (0.62-2.40)          | 0.57                 |
| Extra nodal lesion                 | 1.30 (0.52-3.25)        | 0.57           | 1.54 (0.63-3.80)          | 0.34                 |
| LDH (>UNL)                         | 1.65 (0.79-3.45)        | 0.18           | 1.36 (0.69-2.66)          | 0.38                 |
| Bone marrow involvement            | 0.74 (0.32-1.70)        | 0.48           | 0.90 (0.44-1.85)          | 0.78                 |
| B symptoms                         | 0.89 (0.39-2.00)        | 0.77           | 0.89 (0.43-1.87)          | 0.77                 |
| Relapsed status                    | 0.50 (0.23-1.09)        | 0.082          | 0.78 (0.38-1.58)          | 0.48                 |
| T-cell lymphoma histology          | 0.58 (0.25-1.37)        | 0.22           | 0.63 (0.29-1.35)          | 0.24                 |
| Ki-67 ≥50%                         | <b>2.42 (1.15-5.09)</b> | <b>0.020*</b>  | <b>2.10 (1.04-4.25)</b>   | <b>0.039*</b>        |
| Response over PR after 3-5 cycles  | <b>0.30 (0.13-0.65)</b> | <b>0.002**</b> | <b>0.25 (0.12-0.53)</b>   | <b>&lt; 0.001***</b> |

Abbreviations: UNL; upper normal limit, PR; partial response.

\*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001

**Table 5. Multivariate analysis of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) with the Cox proportional hazards model. Response to the MTX-HOPE regimen better than partial response after three to five cycles was treated as a time-dependent covariate.**

| <b>Variable</b>                  | <b>Hazard ratio (95% CI)</b> | <b>p-value</b> |
|----------------------------------|------------------------------|----------------|
| <b>Overall survival</b>          |                              |                |
| Ki-67 ( $\geq 50\%$ )            | 2.42 (1.15-5.09)             | <b>0.020*</b>  |
| <b>Progression-free survival</b> |                              |                |
| Ki-67 ( $\geq 50\%$ )            | 2.10 (1.04-4.25)             | <b>0.039*</b>  |

Age ( $\geq 75$ ), B cell lymphoma or T cell lymphoma, and International Prognostic Index ( $\geq 3$ ) were also added to the OS and PFS analyses. The final models with significant differences are shown in the table.

**Table 6. Median monthly costs by treatment**

|  | per patient per month (PPPM) (¥) |
|--|----------------------------------|
| All patients ,yen (range)                | 94,297 (15,645-2,038,710)        |
| Outpatient only ,yen (range)             | 68,836 (15,645-234,074)          |
| History of hospitalization , yen (range) | 875,145 (332,970-2,038,710)      |

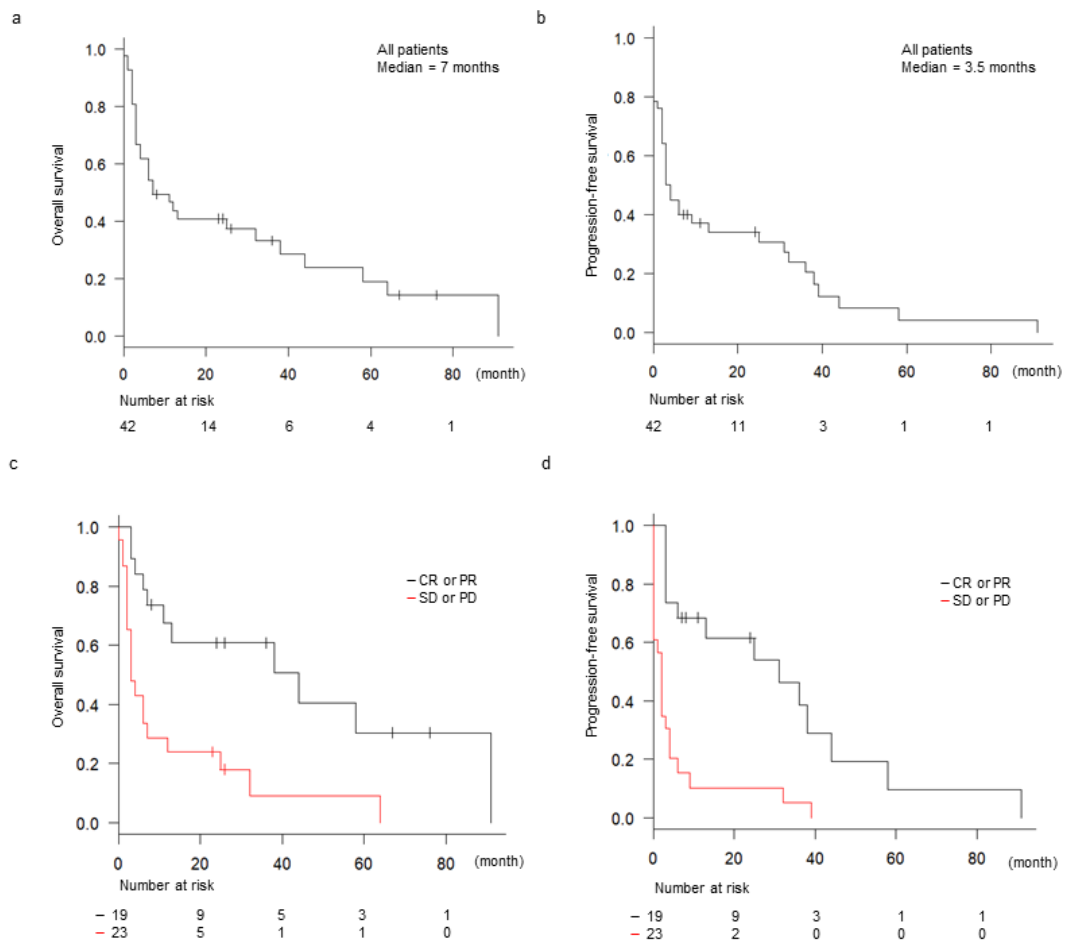
Total medical costs during the treatment period include all outpatient and inpatient costs incurred between the start and end of MTX-HOPE therapy.

**Table 7. Drug cost of each regimen for non-Hodgkin lymphoma**

| Regimen                  | Cost/1 Cycle (¥) |
|--------------------------|------------------|
| MTX-HOPE                 | 7752             |
| CHOP                     | 22619            |
| Rituximab (single agent) | 179437           |
| R-CHOP                   | 202056           |
| R-GDP                    | 226839           |
| R-ICE                    | 291432           |
| R-DeVIC                  | 248457           |
| CHASER                   | 257895           |
| R-ESHAP                  | 235288           |
| R-DHAP                   | 242329           |
| R-Bendamustine           | 563717           |
| SMILE                    | 184751           |
| Brentuximab Vedotin      | 948650           |
| Romidepsin               | 1006065          |
| Pralatrexate             | 1095504          |

Calculated with reference to the drug price of 2020.4 with a body surface area (BSA) of 1.5 m<sup>2</sup>





**Figure 1. Kaplan-Meier estimates.** (a) Overall survival (OS) and (b) progression-free survival (PFS) of all patients who received MTX-HOPE therapy. (c) OS and (d) PFS stratified by the response to MTX-HOPE therapy after three to five cycles.

# 同意書および患者説明書

## 承 諾 書

福島県立医科大学会津医療センター  
血液内科教授 大田雅嗣 殿

私は、「悪性リンパ腫に対する QOL（生活の質）を重視した低用量併用化学療法：MTX・HOPE 療法の検討」研究の実施に際し、同研究に関する説明を担当医師から受け、下記の点を確認した上、参加することに同意します。

説明を受け理解できた項目の□に御自分でチェックをつけてください。

1.  研究の概要について
2.  研究の意義・目的について
3.  研究の方法について
4.  費用について
5.  個人情報の保護について
6.  あなたの画像解析結果をあなたにお知らせすること
7.  研究成果の公表について
8.  研究協力の任意性と撤回の自由について

### 署名欄

上記内容につき、その内容を理解いたしました。その上で、本研究に参加し、個人情報が保護された解析結果が学術発表（学会発表、論文発表）に使用されることに同意します。

同意日 平成 年 月 日

本人署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_

後見人署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_

(続柄) \_\_\_\_\_

本臨床試験に関する説明を行い、自由意思による同意が得られたことを確認します。

施設名・診療科 福島県立医大会津医療センター・血液内科

説明医師氏名 \_\_\_\_\_

## 患者さんへの説明書

この説明書はあなたに研究内容、同意に関する事項などを説明させていただくためのものです。この研究は福島県立医科大学の倫理委員会で、個人情報の保護や人権擁護の面を含め検討を受け承認されております。この文書をよく理解した上で、あなたが研究協力を同意していただける場合には、『同意書』にご署名をお願いいたします。同意いただけないからといって、そのことによりあなたが不利益をこうむることは一切ありません。

### 1. 研究の概要・目的

悪性リンパ腫の患者さんにはR-CHOP療法等の標準治療を行います。しかし、年齢、体力、重篤な疾患を合併しているときは標準治療が行えないときがあります。また、再発、再燃を繰り返した場合、今まで使用した抗癌剤を再使用できないときがあります。年齢や体力が許せば、強力な抗癌剤治療のち移植療法にすすむことができる方もいます。しかし、全身状態や年齢により、移植治療まで行くことが困難な方は少なくありません。MTX-HOPE療法は、抗癌剤の量を減らし、お薬を使用するタイミングとその組み合わせを工夫して、副作用が少なく、有効性が高いと思われる治療法です。この治療法により、できる限り長期間腫瘍を小さくさせ、ご自宅で、少ない副作用で、療養できるよう工夫されています。この研究はMTX-HOPE療法の有効性、妥当性を評価することを目的とした臨床研究です。

### 研究の方法

抗癌剤：メソトレキセート、ステロイドホルモン、オンコビン、ペラゾリン、ラステットを組み合わせて使用します。治療初日（外来治療の場合は外来前日）にメソトレキセート2.5mg錠を朝4錠、夕4錠服用します。2日目（外来当日）ステロイドホルモンとオンコビン1mgを注射します。そして、3日目と4日目（外来翌日と翌々日）の夕食後にペラゾリン細粒400mg1包とラステットS25mgカプセル1カプセルを内服します。

|                   | 1日目 | 2日目<br>(外来日) | 3日目 | 4日目 |
|-------------------|-----|--------------|-----|-----|
| メソトレキセート朝4錠、夕4錠内服 | ●   |              |     |     |
| ソルコーテフ100mg注射     |     | ●            |     |     |
| オンコビン1mg注射        |     | ●            |     |     |
| ペラゾリン細粒400mg内服    |     |              | ●   | ●   |
| ラステットS25mg内服      |     |              | ●   | ●   |

以上が1サイクルの治療です。血液検査や体調を診ながらおおむね2~3週間隔で行います。有効であればこの治療法を根気強く長期間継続します。副作用、体調、効かなくなったときには、適宜中止または延期、変更します。

診察、血液検査、各種画像診断により治療の効果を判定します。また、副作用の有無等を慎重に診療していきます。

白血球数低下時はG-CSF（白血球数を上げる薬）を皮下注射します。貧血、血小板減少時は輸血療法を行います。その他の副作用として16人の方に本治療法を施行して、口内炎を2例、一過性の肝機能障害、肺炎、带状疱疹をそれぞれ1例ずつ経験しています。

。

副作用が出た場合は、速やかにそれに対する適切な治療処置を行います。

3. 費用について

本治療法は保険適応です。保険診療として治療を行います。

4. 個人情報の保護について

検査結果等の情報は、個人に関わる重要な情報ですので、他人に漏れることのないように厳重に管理されます。

5. 治療効果とあなたの検査結果、治療効果を逐次あなたにお知らせします

病状、検査結果、治療効果をご報告、ご説明いたします。

6. 研究成果の公表

この研究で得られた結果は、専門の学会や学術雑誌に発表されることがありますが、あなたのプライバシーは十分に尊重されます。結果発表の際には慎重に配慮し、あなた個人に関する情報（氏名など）が外部に公表されることは一切ありません。

7. 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究にご協力いただけるかどうかは、あなたの自由意志でお決めください。また、一旦同意した場合でも、いつでもご同意を撤回することができます。その場合には、臨床情報など、それ以降は、研究目的に用いられることはありません。ただし、同意を取り消した時点ですでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、解析結果を廃棄することができない場合があります。このような場合でも、個人を特定できる情報が公表されることは一切ありません。

8. 連絡先

福島県立医大会津医療センター・血液内科

〒969-3492 福島県会津若松市河東町谷沢字前田 21 番地 2

TEL 0242-75-2100 FAX 0242-75-2586

責任医師 角田三郎

研究期間：平成 29 年度福島県立医大倫理委員会承認日から 5 年間（但し、再度倫理委員会の承認を得て延長する可能性があります。）

これらの内容をよく読み、ご理解いただき、この研究に参加することを同意される場合は、別紙の同意書に署名または記名・捺印し、日付を記入して担当医師にお渡し下さい。

平成 年 月 日

説明医師署名または記名・捺印 \_\_\_\_\_

## 8. 謝辞

本研究をまとめるにあたり、御指導と御鞭撻を賜りました福島県立医科大学会津医療センター 大田 雅嗣病院長兼血液内科学講座教授、角田 三郎血液内科学講座教授に深く感謝申し上げます。また、実臨床の場において大変有意義な助言を賜りました北條 洋教授、助川 真純助教、池田 翔平助手に心より感謝申し上げます。本研究を遂行するにあたり、高校時代からの友人であり、論文の執筆から出版まで教えを頂きました自治医科大学分子病態治療研究センター幹細胞制御研究部 小山 大輔講師に深く感謝申し上げます。併用化学療法との *in vitro* 実験を重ね、MTX-HOPE 療法の原理を開発した栃木県がんセンター（宇都宮市）を退職された加納康彦先生に感謝の意を表します。最後に博士課程への進学に対して、温かく見守り続けてくれた家族に感謝の意を表します。