

抗がん剤報告書(案): ドキソルビシン(骨・軟部腫瘍)

1. 報告書の対象となる療法等について

療法名	悪性骨・軟部腫瘍に対する塩酸ドキソルビシンを用いた化学療法
未承認効能・効果を含む医薬品名	ドキソルビシン (併用薬) イホスファミド
未承認用法・用量を含む医薬品名	ドキソルビシン
予定効能・効果	悪性骨・軟部腫瘍
予定用法・用量	<p>1) 単剤療法</p> <p><u>ドキソルビシン 20-30mg (0.4-0.6mg/kg) 3日間連続投与</u></p> <p>現行の用法用量と変更なし</p> <p>①塩酸ドキソルビシンとして1日20mg~30mg(0.4~0.6mg/kg)(力価)を日局注射用水または日局生理食塩液に溶解し、1日1回、3日間連日静脈内にワンショット投与後、18日間休薬する。この方法を1コースとして、2~3コース繰り返す。</p> <p>②総投与量は塩酸ドキソルビシンとして500mg(力価)/m²以下とする。</p> <p>2) 併用療法</p> <p>悪性軟部腫瘍に対するドキソルビシン、イホスファミド併用療法(AI療法)</p> <p><u>ドキソルビシン 20-30mg/m²/day 3日連続投与、イホスファミド 1.5~3g/m²/day (30-60mg/kg/day) (推奨用量は 60mg/、10g/m²)</u></p> <p>通常、成人にはドキソルビシン1日20mg/m²を1から3日目まで静脈投与、イホスファミド1日1.5~3g(30~60mg/kg)を1日目から3~5日間連日で点滴静注する。これを1コースとして、骨髄抑制からの十分な回復を待って3~4週毎に繰り返すが、ドキソルビシンの総投与量は500mg(力価)/m²以下とする。</p> <p>なお、年齢、症状により適宜増減する。</p>

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

悪性軟部腫瘍に対する化学療法

- ① Borden EC, Amato D, Rosenbaum C, et al : Randomized comparison of three adriamycin regimens for treatment of metastatic soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 5:840-850, 1987) (level 2

evidence)

- ② Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH, Brooks JS, Shiraki M, Frytak S, Parkinson DR. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 11:1269-75, 1993. (level 2 evidence)
- ③ Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, Verweij J, Steward W, Somers R, Buesa J, Casali P, Spooner D, Rankin E, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol.* 13:1537-45, 1995. (level 2 evidence)
- ④ Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al : An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcoma. *J Clin Oncol* 11:1276-1285, 1993) (level 2 evidence)
- ⑤ Trurst T, et al. Is high dose chemotherapy of interest in advanced soft tissue sarcoma (ASTS) treated with doxorubicin: An EORTC randomized phase III trial. *Proceeding of the American Society of Clinical Oncology*, 1996; 15: 337 (level 2 evidence)
- ⑥ De Pas T, de Braud F, Orlando L et al. High dose ifosfamide plus adriamycin in the treatment of adult advanced soft tissue sarcomas: is it feasible? *Ann Oncol* 9: 917-919, 1998 (level 3 evidence)
- ⑦ Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Dose intensive therapy dose improve response rate -update results of studies of adriamycin and ifosfamide with growth factors in patients with untreated soft tissue sarcomas. *Am J Clin. Oncol.* 21:317-21, 1998 (level 3 evidence)
- ⑧ Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: Results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 19: 1238-1247, 2001.

小児、若年者の悪性軟部腫瘍（横紋筋肉腫を除く）に対する化学療法

- ⑨ Somemelet-Olieve D. Non-rhabdo malignant mesenchymal tumors in children. SIO27 meeting. *Medical and Pediatric Oncology* 25:273, 1995 (abstracts).

悪性骨腫瘍（骨肉腫を含む）に対する化学療法

- ⑩ Souhami RL et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 350 1997: 911-912.
- ⑪ Picci P, et al. Neoadjuvant chemotherapy in malignant fibrous histiocytoma of bone and in osteosarcoma localized in the extremities: Analogies and difference between the tumors. *Journal of Chemotherapy*, 1997; 9: 293-9.
- ⑫ Bramwell., et al. Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: European osteosarcoma intergroup study. *J Clin Oncol.* 17, 3260-9, 1999

2 教科書

- ① Oxford textbook of oncology 4 th ed. P2411-2516
- ② Treatment of Cancer 4th ed. P866

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

悪性軟部腫瘍

- ① Tierney JF. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet, 1997; 350: 1947-54. level 1 evidence)
- ② Demetri GD, Elias AD. Results of single agents and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas. Implications for decision making in the clinic. Sarcomas Pt. II. Hematol Oncol Clin North Am 9: 765-785, 1995.)
- ③ Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens—a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. J Clin Oncol. 17(1):150-7, 1999) (level 1 evidence)
- ④ Bramwell VHC, Anderson D, Charette ML. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma (STS). <http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi/guidelines/sar>, 2000) (level 1 evidence)
- ⑤ Crawford SM, Jerwood D. An assessment of the relative importance of the components of CYVADIC in the treatment of soft-tissue sarcomas using regression meta-analysis. Medical informatics (London) 19: 311-321, 1994 (level 3 evidence)
- ⑥ Casali P, Pastorino U, Azzarelli A, et al. Perspective on anthracyclines plus ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 31(Supple 2): s228-32, 1993. (level 3 evidence)

悪性骨腫瘍

- ⑦ Bramwell VHC. The role of chemotherapy in the management of non-metastatic operable extremity osteosarcoma. Semin Oncol 24: 561-571, 1997
- ⑧ Himelstein BP. Osteosarcoma and other bone cancers. Current Opinion in Oncology 10: 326-333, 1998.

④ 学会又は組織・機構の診療ガイドライン

高悪性度軟部腫瘍に対する標準化学療法:

NCI. Cancer Gov. Adult Soft tissue Sarcoma (PDQ):Treatment.

<http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/adult-soft-tissu-sarcoma/healthprofessional>

骨悪性線維性組織球腫

NCI. Cancer Gov. Osteosarcoma/Malignant fibrous histiocytoma of bone (PDQ):Treatment.

<http://cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/osteosarcoma/healthprofessional>

⑤ 総評

悪性骨軟部腫瘍に対する化学療法において、ドキソルビシン単剤 20-30mg/m²/day (3日間連続投与)、悪性軟部腫瘍に対するドキソルビシン 20mg/m²/day (3日間連続投与)とイホスファミド 2g/m²/day (5日連続投与)のAI併用療法、及び悪性骨腫瘍に対するドキソルビシン 20mg/m²/day (3日間連続投与)とシスプラチン 100mg/m²/day (1日投与)のDOX/CDDP併用療法は、これまでに報告された臨床試験の結果から、その有用性が認められると考えられ、安全性も医学・薬学上公知であると判断できる。

1) 悪性軟部腫瘍に対するドキソルビシン(単剤および併用療法)を用いた術後補助療法の14比較試験(総患者数1568例)に関するメタアナリシスの結果、手術単独との比較において、10年局所再発抑制率6%、遠隔転移抑制率10%、無病再発抑制率10%であり、ドキソルビシンを含む化学療法による有意な臨床的効果が確認された。(Tierney JF. Lancet, 1997; 350: 1947-54.)。また、イホスファミド9g/m²とエピルビシン120mg/m²の併用療法(5コース反復投与)による術後補助療法群53例と、局所療法単独群(化学療法なし)51例との比較試験では、有意な生命予後の改善が得られている(Frustaci. J Clin Oncol 19: 1221-9, 2001)。一方、進行再発悪性軟部腫瘍に対する化学療法では、ドキソルビシン単剤に対するAI療法(ドキソルビシン50-60mg/m²、イホスファミド5-6g/m²)の第3相無作為比較試験が複数行なわれたが、奏効性の向上、無増悪期間の延長は認められたものの、生命予後改善効果は確認されていない(J Clin Oncol. 11:1269-75, 1993, J Clin Oncol 11: 1276-85, 1993, J Clin Oncol. 13:1537-45, 1995, J. Clin. Oncol., 18:2676-84, 2000)。ドキソルビシン、イホスファミド併用療法においてG-CSFによる薬剤増量を図った第1-2相臨床試験が行なわれ、ドキソルビシン60mg/m²、イホスファミド10g/m²の用量における安全性と、高い奏効性が確認された。以上の結果を踏まえ、悪性軟部腫瘍に対する化学療法は、AI療法(ドキソルビシン60mg/m²、イホスファミド10g/m²)を中心として行なわれている。

2) AI療法(ドキソルビシン60mg/m²、イホスファミド10g/m²)の主な有害事象は、嘔気、脱毛、白血球減少である。特に骨髄抑制は、グレード3、4の白血球減少が80%以上、血小板減少15%、骨髄抑制に関する発熱が10-20%の症例のみられ、G-CSFの併用を考慮する必要がある。ドキソルビシン60mg/m²、イホスファミド12g/m²が最大耐用用量とする第1相試験の結果や、イホスファミド7.5g/m²併用におけるドキソルビシン60mgと75mgとの比較で、奏効性、無増悪期間、予後の全てにおいて改善が得られなかったという第3相試験の結果から判断して、現時点における併用投与量はドキソルビシン60mg/m²、イホスファミド10g/m²が妥当と考えられる(J. Clin. Oncol., 18:2676-84, 2000)が、骨髄抑制に関する嚴重な経過観察と、G-CSF、抗生物質投与などの適切な支持療法を行うことで、安全性は担保できるものと考えられる。

3) 悪性骨腫瘍に対する化学療法としては、骨肉腫に対するDOX/CDDP療法(ドキソルビシン60mg/m²、シスプラチン100mg/m²)が1980年代後半に導入され、現在でも標準的な併用療法であることが示されている(Lancet 350 1997: 911-912)。また、骨悪性線維性組織球腫に対しても、骨肉腫に準じて治療が行なわれ、骨肉腫と同等の5年生存率60%、術前治療奏効率30%が得られており、有用性が確認されている(J Chemotherapy, 1997; 9: 293-9, J Clin Oncol. 17, 3260-9, 1999)。有害事象のプロファイルも骨肉腫に準じるが、中等度の骨髄抑制が発生するものの、適切な支持療法により5-6コースの治療が行なえることが確認されている。DOX/CDDP療法は、国内でも骨肉腫に対する標準的治療であり、広く使用されているため、安全性、使用実績ともに問題ないと判断される。

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. ドキソルビシン単剤での効果

- ・ (O'Bryan RM, Cancer 39: 1940-1948, 1977)
- ・ (Demetri GD, Hematol Oncol Clin North Am 9: 765-785, 1995.)

発表者	年	薬剤	投与量 (/m2)	症例数	奏効率
O' Bryan	1977	DOX	45mg、60mg、75mg	63	18% 20% 37%
Demetri	1995	DOX	集積研究	356	26%

ドキソルビシン (DOX) 単剤による再発進行性高悪性度軟部腫瘍に対する化学療法は、用量反応性相関が観察され、単独投与では 60-75mg/m² の投与が必要と考えられる。また、単剤投与の第 2 相試験を集積した奏効率は 26% と報告されている。1980 年代に、欧米の大規模無作為比較試験においてドキソルビシン増量あるいは多剤併用による奏効率の改善、無増悪期間の延長、生命予後改善の臨床効果が検討された。その結果、ドキソルビシン 75mg/m² 単剤またはイホスファミド 7.5g/m² との併用療法で、奏効率向上、無再発期間の延長が得られることが確認されているが、生命予後改善効果は認められていない。

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) は、臨床病期 III 期および IV 期の悪性軟部腫瘍に対して、シクロフォスファミド、ビンクリスチン、イホスファミド、ダカルバジン等の薬剤と塩酸ドキシルビシン単剤との六つの第 3 相無作為比較試験を行なった。その結果、悪性軟部腫瘍に対してはドキシルビシンが最も活性のある薬剤であり、通常用量では他剤との併用による効果増強効果は認められず、ドキソルビシン 75-90mg/m² 単独療法が、成人悪性軟部腫瘍再発進行例の標準治療であると結論付けている (J Clin Oncol. 17(1):150-7, 1999, level 1 evidence)。

②. ドキシルビシンを含む多剤併用療法の第 3 相無作為比較試験

- ・ (Antman K et al. J Clin Oncol 11: 1276-85, 1993)

米国で行なわれた Intergroup study : 進行再発悪性軟部腫瘍 (未治療例) に対して、ドキシルビシン (DOX ; 20mg/m²/day x 3 日間) とダカルバジン (DTIC ; 3 日間持続投与 1000mg/m²) 2 剤併用療法 170 例と、ドキシルビシン (DOX ; 20mg/m²/day x 3 日間), ダカルバジン (DTIC ; 3 日間持続投与 1000mg/m²)、イホスファミド (IFO ; 2.5g/m²/day x 3 日間) 3 剤併用療法 (MAID) 169 例の第 3 相比較試験が実施された。DOX/DTIC 併用群の奏効率 17%、無増悪期間 4 ヶ月に対して、DOX/DTIC/IFO 3 剤併用群の奏効率は 32%、無増悪期間 6 ヶ月であり、奏効率、無増悪期間ともに有意差を認めた (p<0.002) が、奏効性の低い消化器発生 of 平滑筋肉腫や肝臓転移症例が 4 割程度含まれていたこと等の原因により、生存期間は有意差を認めなかった (13.3 ヶ月と 11.9 ヶ月、p=0.04)。しかし、GCSF 併用が治療計画に組み込まれなかったために、高度の骨髄抑制 (IFO 併用群で白血球減少 85%、顆粒球減少 26%、骨髄抑制による死亡例 6 例、IFO 非併用群で白血球減少 29%、顆粒球減少 4%) が発生し、治療強度の低下、コンプライアンスの低下が観察され、研究途中から IFO の初回投与量が 6gr/m² に減量された。ECOG の Borden らによるドキソルビシン 70mg/m² 単独群 93 例とダカルバジン 1250mg/m² 併用群 95 例との無作為比較試験 (J Clin Oncol

1987; 5, 840-850.) の結果も合わせて、米国 NCI における高悪性軟部腫瘍再発進行例に対する治療ガイドラインでは、DOX/DTIC 併用療法または DOX/DTIC/IFO 併用療法 (MAID) が標準治療として採用されている。

- Edmonson JH, et al. J Clin Oncol. 11:1269-75, 1993

総数 262 例の悪性軟部腫瘍に対し、3 群間の比較試験が行われた。内訳は、DOX 80mg/m² 単独 90 例、IFO 7.5gr/m² と DOX 60mg/m² 併用療法 88 例、マイトマイシン (MMT) 8mg/m²、DOX 40mg/m²、CDDP 60mg/m² 併用療法 84 例であった。奏効率はそれぞれ 20%、34%、32% であり、DOX/IFO 併用療法が有意に奏効性で優れていた。また、若年者に多い滑膜肉腫に IFO と DOX 併用療法で高い奏効率がえられること、従来低い奏効率しか得られなかった子宮原発平滑筋肉腫に対しても、CDDP/DOX/MMT 併用療法が奏効することが示された。毒性については、グレード 3、4 の血液毒性の発生率が IFO/DOX 併用療法では 80% であり、DOX 単独 53%、CDDP/DOX/MMT 併用療法 55% に比較して有意に高かった (Edmonson JH, et al., J Clin Oncol., 11:1269-75, 1993)。

③. G-CSF 使用下での IFO/DOX または IFO/EPI 併用療法の臨床試験

IFO 5g/m² 併用時の DOX 50mg/m² と DOX 75mg/m² 増量の第 3 相比較試験 (level 2 evidence, Le Cesne A, et al., J. Clin. Oncol., 18:2676-84, 2000) では、化学療法感受性の低い平滑筋肉腫症例や肝転移症例を多く含むこと、IFO の強度が低かったことなどから、生存率の改善効果は認めなかったものの、安全に薬剤増量が可能であり、G-CSF 使用のメリットがあったと結論されている。

その他の、G-CSF 併用強化療法の第 1-2 相試験においては、IFO 12.5g/m² と DOX 60 mg/m²、IFO 10g/m² と DOX 90 mg/m² までの増量が可能であることが示されている。G-CSF によって安全な化学療法強化が可能であり、50% 以上の高い奏効率が得られることが明らかとなった (level 3 evidence, De Pas T, et al., Ann. Oncol., 9:917-9, 1998; Patel SR, et al., Am. J. Clin. Oncol., 21:317-21, 1998)。

報告者	グループ	薬剤	投与量	症例数	奏効率
Schutte	1990 EORTC	IFO/DOX	5gr/50mg	203	35%
Loehrer	1989 ECOG	IFO/DOX	5gr/60mg	42	36%
Stewart	1993 EORTC	IFO/DOX	5gr/75mg	111	45%
Cherveau	1999 EORTC	IFO/DOX	6gr/60mg	40	28%
Baristal	2000	IFO/DOX	7.5gr/60mg	40	37.5%
Weh	1990 Germany	IFO/DOX	10gr/60mg	45	43.0%
Patel	1998 MDAnderson	IFO/DOX/GCSF	75mg vs 90mg/10gr	33	66%
De Pas	1998 Swiss	IFO/DOX/GCSF	60mg/12.5gr	23	50%
Leyvarz	1998	IFO/DOX/GCSF	10-12gr/50-90mg	33	55%
Bokeneyer	1997	IFO/DOX/PBSCT	14gr/75mg	18	50%

④術後補助療法:

悪性軟部腫瘍に対するドキソルビシン (単剤および併用療法) を用いた術後補助療法の 14 比較試験 (総患者数 1568 例) に関するメタアナリシスが行われた。10 年局所再発抑制率 6%、遠隔転移抑制率 10%、無病再発抑制率 10% であり、ドキソルビシンによる改善効果が確認された。体幹例を含めた全症例での生命予後改善効果は確認されなかったが、サブグループである四肢発生例 886 例に限定すると、7%

の有意な生命予後改善が確認された。(Tierney JF. Lancet, 1997; 350: 1947-54. level 1 evidence) イホスファミド 9g/m² とエピルピシン 120mg/m² の併用 (5 コース) による術後補助療法群 53 例と、局所療法単独 (化学療法なし) の 51 例との比較試験では、3 年目における予後改善効果が明らかであった (level 2 evidence)。4 年後には無病生存率の差は縮まる傾向はあるものの、悪性軟部腫瘍の臨床病期 III 期の症例に対する術後補助化学療法として、ドキソルビシン誘導体とイホスファミドの併用化学療法は効果があると考えられる。このレジメンでは、血液毒性が主な有害事象であり、グレード 3、4 の白血球減少 58%、血小板減少 11%、貧血 20%、赤血球輸血 24% が観察された。入院を必要とする発熱で抗生物質が投与された症例が各治療コースで 9-13% あったが、発熱は 4 日以内に回復し、十分にコントロール可能であった。非血液毒性は、グレード 3 の粘膜障害 10%、消化器障害 3% であり、重篤な有害事象はなかった。(Frustaci. J Clin Oncol 19: 1221-9, 2001)。

⑤子宮原発がん肉腫に対する効果

ドキソルビシン、シスプラチン、イホスファミド単剤の奏効率は、それぞれ 10%、18%、34.8% でイホスファミドが最も高い抗腫瘍効果を示している。単剤と併用療法との無作為比較試験としては、ドキソルビシン単剤とドキソルビシン、ダカルバジンの併用療法、イホスファミド単剤とイホスファミド、シスプラチン併用療法の比較が行われた。いずれの研究においても、併用療法が高い奏効率を示したが、生命予後の改善効果は認められなかった。従って、血液毒性の増加を凌駕するベネフィットは観察されていない (Omura GA et al. Cancer 52:626-632, 1983、Sutton G et al, Gynecol. Oncol. 79:147-153, 2000)。

⑥子宮原発平滑筋肉腫

子宮原発平滑筋肉腫に対する厳格な比較試験は存在しないが、ECOG が行なった悪性軟部腫瘍に対する比較試験のサブグループとして、子宮原発平滑筋肉腫の奏効率が観察された。ドキソルビシン単剤 80mg/m²、イホスファミド 7.5g/m² とドキソルビシン 60mg/m² の 2 剤併用療法、マイトマイシン 8mg/m²、ドキソルビシン 40mg/m²、シスプラチン 60mg/m² の 3 剤併用療法の奏効率は、それぞれ 10%、14%、19% であり、3 剤併用療法で奏効率が高い傾向にあった。しかし、現在のところ、単剤、併用療法共に十分な効果を示す治療レジメンは存在しない (Edmonson JH, et al. J Clin Oncol. 11:1269-75, 1993)。

⑦横紋筋肉腫以外の小児悪性軟部肉腫

・ (SIOF meeting . Medical and Pediatric Oncology 25:273, 1995(abs))

悪性軟部腫瘍は小児がんの 7% を占めるが、その内、横紋筋肉腫が 70%、横紋筋肉腫以外の腫瘍が 30% の割合である。SIOF は横紋筋肉腫以外の軟部腫瘍 240 例を横紋筋肉腫と同じ治療戦略 (MMT84, 89 ; IF0/VCR/Act-D/DOX/CDDP) で治療を行い、奏効率 50%、5 年無病生存率 65%、5 年全生存率 73% を達成している。

⑧骨肉腫および骨悪性線維性組織球腫

・ (Lancet 350 1997: 911-912)

・ (Bacci G, et al. Journal of Chemotherapy, 1997; 9: 293-9, 1997)

・ (Bramwell., et al. J Clin Oncol. 17, 3260-9, 1999)

骨肉腫に対するシスプラチン 100mg/m² とドキソルビシン 60mg/m² 併用療法は、1980 年代後半から世界

的に広く用いられ、確立された治療レジメンの一つである。この DOX/CDDP 療法とメソトレキセート大量療法を加えた多剤併用療法との比較試験では、安全性、完遂率、治療成績において差を認めず、DOX/CDDP (60mg/m²+100mg/m²) 併用療法が骨肉腫に対する標準的治療法であると結論されている (Lancet 350 1997: 911-912)。同時期に EORTC が行った骨原発悪性線維性組織球腫の術前術後補助化学療法の第 2 相試験においても、DOX/CDDP 併用療法が 42 例に実施され、組織学的奏効率 42%、5 年無病生存率 59%の成績が得られ、補助化学療法としての有用性が示された。グレード 3、4 の白血球減少 82%、顆粒球減少 65%、血小板減少 46%、感染症 19%と強い血液毒性が観察され、非血液毒性の発生は殆どなかった。治療完遂率は 56%と骨肉腫に比較して低かったが、対象症例に高齢者を多く含むことがその原因とされている。シスプラチンは骨肉腫と同様に、骨原発悪性線維性組織球腫に対する化学療法の基本薬剤でもあると考えられる (Bramwell, et al. J Clin Oncol. 17, 3260-9, 1999)。

一方、メソトレキセート 8-12gr/m² 大量療法、ドキシルビシン 60mg/m² とシスプラチン 100mg/m² 同時動注療法、イホスファミド 6g/m² とシスプラチン 60mg/m² 併用療法を順に投与する治療レジメンが、51 例の骨悪性線維性組織球腫症例に対し行なわれた。組織学的奏効率 27%、7 年無病生存 67%と比較的良好な成績であった。血液毒性の発生頻度が高く、グレード 4 の白血球減少 30%、感染症 13.9%が発生し、同じ治療計画で行なわれた骨肉腫症例が 80%の完遂率であったのに比較して、高齢者が多い骨悪性線維性組織球腫群では治療完遂率は低く 51%であった (Bacci G. J Chemotherapy, 1997; 9: 293-9)。

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

1) 疾患の背景

①軟部肉腫

疫学的事項

軟部肉腫は線維組織、脂肪組織、筋組織、血管組織、滑膜等の軟部組織から発生する、多くは中胚葉由来の稀な悪性腫瘍であり、軟部組織が存在する全身のあらゆる部位に発症しうる。

軟部肉腫の発生率は悪性腫瘍全体の 1%以下であり、米国国内での年間 130 万例の悪性新生物 (皮膚の基底細胞癌・上皮細胞癌、および上皮内癌を除く) のうち軟部肉腫は約 8000 例 (0.6%) とされている (American Cancer Society)。本邦では罹患率に関してのデータは乏しく米国同様の精度の情報はない。厚生労働省大臣官房統計情報部の「平成 11 年度人口動態統計」における死亡数では、「その他の結合組織および軟部組織」の悪性腫瘍として 789 例であるが、すべての患者が死亡するわけではないので罹患数は死亡例の 2 倍程度とすると、年間 1500 例程度の発生頻度と考えられる。

組織型別に好発部位は異なるが、全体としては大腿部を中心に下肢の発生が多く約 35-40%を占め、上肢、体幹体表、内臓、後腹膜、頭頸部がそれぞれ 10 数%である (Lawrence W, Donegan WL, Natarajan N, et al. Adult soft tissue sarcoma. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. Ann Surg 1987;205:349-359)。

組織型

発生母地となる正常組織自体が多様であることから軟部肉腫の組織型は極めて多彩である。稀ながん種であることに加えて個々の組織型に対する理解が時代によって激しく変遷したことや、発生部位により扱う診療科が異なることなどから、いくつかの組織型分類が存在し、組織型別の頻度についてすべての軟部肉腫を網羅した集計は存在しない。代表的なものとして、整形外科医による全国登録集計である全国悪性軟部腫瘍患

者登録一覧表（旧 WHO 分類）による組織型別頻度（日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会編、悪性軟部腫瘍取扱い規約（第3版）、東京、金原出版、2002）を表1に示す。

このように軟部肉腫の組織型は多彩であるが、化学療法、放射線療法への反応性の違いから、大きく「小円形細胞肉腫」と「非円形細胞肉腫」に分けて治療開発がなされてきた。化学療法が奏効する「小円形細胞肉腫」、つまりユーイング肉腫、横紋筋肉腫（多形型を除く）、神経芽腫（神経芽細胞腫、神経節芽細胞腫）、網膜芽細胞腫に対しては、今回申請する薬剤を中心とする化学療法に放射線療法、外科的切除を追加する集学的治療が基本治療戦略である。

小円形細胞肉腫以外の軟部肉腫が「非円形細胞肉腫」であり、代表的な組織型は、悪性線維性組織球腫、脂肪肉腫、滑膜肉腫、平滑筋肉腫、線維肉腫、多形型横紋筋肉腫等である。化学療法や放射線治療への反応性に乏しく外科的切除が基本戦略であるが、今回申請する薬剤を中心とする高用量化学療法を補助療法として外科的切除と組み合わせる集学的治療も開発され、後述するように一定の効果が認められてきた。

表1：悪性軟部腫瘍の組織型別頻度

（全国悪性軟部腫瘍患者登録一覧表、1985～1994）

組織型	例数	%
悪性線維性組織球腫	650	26.27
脂肪肉腫	567	22.92
滑膜肉腫	239	9.66
横紋筋肉腫	171	6.91
悪性神経鞘腫	168	6.79
平滑筋肉腫	156	6.30
線維肉腫	63	2.54
骨外性軟骨肉腫	55	2.22
胞巣状軟部肉腫	51	2.06
淡明細胞肉腫	46	1.85
類上皮肉腫	44	1.77
骨外性 Ewing 肉腫	32	1.29
隆起性皮膚線維肉腫	32	1.29
血管肉腫	28	1.13
悪性血管外皮腫	22	0.88
悪性神経上皮腫	22	0.88
骨外性骨肉腫	19	0.76
類横紋筋腫瘍	5	0.20
悪性顆粒細胞腫	4	0.16
悪性巨細胞腫（腱鞘）	4	0.16
神経芽細胞腫	4	0.16
リンパ管肉腫	3	0.12
悪性傍神経腫	2	0.08
悪性間葉腫	2	0.08
神経節芽細胞腫	1	0.08
悪性グロムス腫瘍	1	0.08
診断未決定	83	3.35
合計	2,474	100.0

②悪性骨腫瘍

疫学的事項

悪性骨腫瘍は比較的まれな腫瘍である。癌の骨転移や悪性リンパ腫や骨髄腫などの血液疾患を除いた原発性骨腫瘍は、米国では年間2100例程度が発生し、骨肉腫40%、軟骨肉腫20%、ユーイング肉腫12%、その他、線維肉腫、悪性線維性組織球腫の順に発生している。本邦では年間400から500例が新しく発生していると推測され、骨肉腫40%、軟骨肉腫15%、悪性線維性組織球腫5%、ユーイング肉腫5%の発生で組織型別頻度に違いを認める。悪性骨腫瘍の発生は、四肢長幹骨発生が多いが、若年者の骨肉腫は、長管骨の骨幹端

部から骨幹部に集中し、30-40歳以降は脊椎骨盤を含め全身に広く発生する。悪性線維性組織球腫は骨肉腫と比較して脊椎骨盤に多く、発生年齢層は40歳以降である。軟骨肉腫は、30-40歳以降に集中し、股関節、骨盤、肩関節周囲に多く発生しやすいなど臨床的特徴がある。

組織型

骨軟部腫瘍とは、骨、筋肉、脂肪、線維組織、血管、滑膜などの中胚葉由来の組織と神経外胚葉由来で末梢神経から発生した腫瘍を含めた疾患群であるが、骨腫瘍は、骨性、軟骨性、線維性、造血性、脂肪性、血管性、脂肪性、神経原性の骨腫瘍と、細胞起源が同定されていない巨細胞腫、ユーイング肉腫、間葉腫、アダマンチノーマを含めて分類される(表2)。骨肉腫、ユーイング肉腫は非常に進行が速く予後不良な小児、若年者の腫瘍であったが、化学療法、放射線療法と手術療法を組み合わせた集学的治療が治療戦略として開発され、現在50-70%が根治可能となった疾患である。低悪性骨腫瘍や軟骨肉腫は、悪性度が低く外科的切除が基本的な治療のモダリティーで、完全切除ができると予後良好である。一方、骨原発悪性線維性組織球腫や脱分化軟骨肉腫は極めて予後不良であったが、骨肉腫と同様な薬剤に奏功することが確認され、骨肉腫に準じて治療が行なわれて、最近エビデンスとなる治療結果が得られるようになった極めてまれな骨腫瘍である(表2)。

表2 全国骨腫瘍患者登録一覧表(昭和47-平成5年)による原発性悪性骨腫瘍の発生頻度

組織細分類	症例数	頻度(%)
軟骨肉腫	944	15.18
間葉性軟骨肉腫	12	0.19
脱分化型軟骨肉腫	22	0.35
骨肉腫	2664	42.83
傍骨性骨肉腫	94	1.51
骨膜性骨肉腫	17	0.27
線維肉腫	112	1.80
悪性線維性組織球腫	376	6.05
血管肉腫	51	0.82
骨髄腫	937	15.06
悪性リンパ腫	254	4.08
脊索腫	200	3.22
脂肪肉腫	21	0.34
神経肉腫	13	0.21
悪性巨細胞腫	83	1.33
ユーイング肉腫	398	6.40
悪性間葉腫	2	0.03
アダマンチノーマ	20	0.32
総数	6220	

日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会