

# 資料4-11

候補品目 VP16

領域	対象疾患	併用療法	適用外等の薬剤	効能等の追加事項(効能・効果、用法・用量)
整形外科	高悪性骨軟部腫瘍	イホスファミド		
<b>効能等の追加を支持する根拠</b> ①無作為化比較試験等の公表論文成績(比較試験以外のものでもキーとなるものは可) 成人発生再発高悪性軟部腫瘍 エトポシドに関する第2相試験 1. Saeter G, Alvegard TA, Monge OR et al. Ifosfamide and continuous infusion etoposide in advanced adult soft tissue sarcomas, A Scandinavian Sarcoma Group phase II study. Eur J Cancer 1997. 33: 1551-9 2. Saeter G, Talle K, Solheim O. Treatment of advanced high-grade soft-tissue sarcoma with ifosfamide and continuous etoposide. Cancer Chemother Pharmacol days 1 to 3 and IFOS 10g/m <sup>2</sup> 1995,36: 172-5. 3. Yalcin S, Gullu IH, Barista I, et al. Treatment of advanced refractory sarcomas with ifosfamide and etoposide combination chemotherapy. Cancer Invest 1998, 16:297-302. 4. Edmonson JH, Buckner JC, Long HJ, et al. Phase II study of ifosfamide-etoposide-mesna in adults with advanced soft tissue sarcomas. J Natl Cancer Inst, 1989, 81. 863-866.  骨肉腫: 1. Kung PH, Hayes A, Kricher J: VP-16-2123 in children with recurrent malignant solid tumors. Proc Am Soc Clin Oncol 4; 235, 1985(abst C914). 2. Kung PH, Pratt CR, Vega RA et al. Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood: a Pediatric Oncology Group study. Cancer 71: 1898-1903, 1993. 3. Gentet J-C, Brunat-Mentigny M, Demaille MC, et al. Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma: A phase II study of the French Society of Paediatric Oncology. Eur J Cancer 33: 232-237, 1997. 4. Miser J, Kinsella T, Triche T, et al. Treatment of recurrent sarcoma in children and young adults: The use of multimodality approach including ifosfamide and etoposide(VP-16). Proc Am Soc Clin Oncol 7:258, 1988(abst 999) 87-92, 1995. 5. Goorin AM, Cantor A, Link MP: A phase I trial of etoposide and escalating doses of ifosfamide plus GCSF in recurrent pediatric sarcomas. Proc Am Soc Clin Oncol 13:425, 1994 (abst 1458) 6. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A Pediatric oncology group trial. J Clinical Oncol 20. 426-433, 2002.				

## 資料4-11

### ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

1. Grier H.E, Krailo M.D, Tarbell N.J, et al. NEJM 348: 694-701, 2003.
2. Bacci G, Ferrari S, Bertori F, et al. J Clin Oncol 18:4-11, 2000.
3. Marina NM, Pappo AS, Parham DM, et al. J Clin Oncol 17:180-190, 1999.
4. Wexler K, Delancy TF, Tsokos M, et al. Cancer 78: 201-911, 1996.
5. Picci P, Bohling T, Bacci G, et al. J Clin Oncol 15: 1553-1559, 1997.
6. Hoffmann C, Ahrens S, Dunst J, et al. Cancer 85: 869-877, 1999.
7. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. J Pediatr Hematol Oncol 25: 118-124, 2003.
8. Paulussen M, Aherens S, Burdach S, et al. Ann Oncol 9: 275-281, 1998.
9. Burdach S, van Kaick B, Laes HJ, et al. Ann Oncol 11: 1451-1462, 2000.
10. Bisogno G, Carli M, Stevens M, et al. Bone Marrow Transplant 30: 297-302, 2002.
11. Burdach S, Meyer-Bahlburg A, Laws HJ, et al. J Clin Oncol 21: 3072-3078, 2003.

### ②教科書

#### 1. 再発進行高悪性軟部腫瘍

Delaney TF, Rosenberg AE, Harmon DC et al. Treatment of Cancer 4th ed. Price R and Sikolra K edited. P891-892.

エトポシドの奏効率は低いが、単剤の奏効率は、10%以下である。しかし、小児発生の骨軟部悪性腫瘍に対して奏効性が認められる本剤をイホスファミドとの併用化学療法で治療が行なわれている。

若年者、20-40歳台にも発生する滑膜肉腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫ファミリーおよび高悪性抹消神経鞘腫をはじめ未分類高悪性骨軟部腫瘍に対しても同様の奏効性が確認され、小児発生の悪性骨軟部腫瘍に対する薬剤感受性は組織亜型別に依存し、年齢による差は認められていない。若年者、成人発生頻度については、正確な統計が存在せず、国内での治療状況についての実態は不明であるが、小児がんに準じて治療されていると推測される。また、毒性のプロファールでも、小児と若年者、成人で差を認めず、エトポシド500-600mgと9-12gr(体表面積)5日分割投与で、骨髄毒性は、WHO副作用グレード3,4の発生は50から60%と十分治療可能と考えられる。消化器症状は、DOXとIFOとの併用より軽微であり、より成人広い年齢層に投与可能である(Kawai A, et al. ASCO 2004(abst))。

#### 2. 骨肉腫

Whelan JS, Cobb JP, Cassoni AM. Treatment of Cancer 4th ed. Price R and Sikolra K edited P861-862.

骨肉腫に有効な薬剤として、第5番目の薬剤としてエトポシドを記載している。

## 資料4-11

### 3. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

Ginsberg JP, Woo SY, Johnson ME, Hicks MJ, Horowitz ME. Chemotherapy. Treatment. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In: Philip A. Pizzo/David G. Polack (eds). Principles and Practice of Pediatric oncology, 4th eds. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 2002, p999-1005.

本剤とイホスファミドの併用療法は再発ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)に対して高い抗腫瘍活性を示すし、新規診断症例に対しても同様である旨、記載がある。

また、「Combination chemotherapy studies」の中で、論文1を引用するとともに、その成績を転記し、本剤とイホスファミドの併用療法(IE療法)を加えた方が成績良好であったことを示している。一方、IE療法を加えても成績は変わらなかったとする別の報告(Caner 82; 1174-1183, 1998.)があるものの、IE療法の施行回数が少なかったことをはじめとして、幾つかの問題点がある

ことを指摘し、限局したESFTに対してはIE療法を加えることは今や標準的であると述べられている。

### 4. 横紋筋肉腫

Wexler LH, Crist WM, Helman LJ. Principles of Chemotherapy, Combined-Modality Therapy, TREATMENT, Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia; LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 2002, p953-956.

シスプラチン、本剤ならびにダカルバジンが単剤もしくは様々な併用療法で、本疾患に対し抗腫瘍活性を持つこと、イホスファミドが本剤ないしドキシソルビシンと併用で新規症例および再発症例に対して高い抗腫瘍活性を示すこと、ビンクリスチンとイホスファミドならびに本剤からなるVIE療法が、Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-IVで評価されるに至った、との記載がある。さらに小児横紋筋肉腫ならびに分類不能肉腫に対するIRS-IVで推奨する化学療法としてVIE療法が挙げられている。

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

#### 悪性軟部腫瘍

Verweij J. High-dose ifosfamide for soft tissue sarcomas; Set the scenes, or senescence? Ann Oncol 1998, 9: 807-9,1998.

Verweij. Etoposide for soft tissue sarcomas: Fact or Fiction. Euro J Cancer 1997, 33: 1527-8.

Yalcin s. Treatment of soft-tissue sarcomas: High-dose ifosfamide or combination of ifosfamide and etoposide? Letters to the editor. Annls of Oncology 10: 123-125, 1999.

#### ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

Rodriguez-Galindo C, et al. Med Pediatr Oncol 2003; 40: 276-287.

米国臨床癌学会で発表された結果などを引用し、限局した腫瘍ではビンクリスチン・ドキシソルビシン・シクロホスファミド・アクチノマイシンDの併用療法に加えて、本剤とイホスファミドの併用療法が有効なようだと述べている。

## 資料4-11

### 横紋筋肉腫

Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al. J Pediatr Hematol Oncol 23: 215-220, 2001.

本総説は、1972年から全米で開始されたIntergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)の治療研究シリーズIからVまでを纏めたものである。本総説のEvolution of chemotherapy for rhabdomyosarcoma/undifferentiated sarcomaの中に過去IRSで使用された抗がん剤について記載されているが、本剤とシスプラチンの併用は再発症例に対して、緩やかな抗腫瘍活性を示すこと、標準的なVAC療法(ビンクリスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミド)と比較して、VAC療法にドキソルビシンとシスプラチンの併用療法を組み込んだ場合、VAC療法にドキソルビシン、シスプラチン、ならびに本剤の併用療法を組み込んだ場合、何れの場合においても治療成績が変わらなかったというIRS-III研究が述べられている。一方、本剤とイホスファミドは再発横紋筋肉腫に対して抗腫瘍活性を持ち、この併用療法がIRS-IV研究で無作為比較試験として検討されたことが述べられている。

Dagher R and Helman L. Oncologist 4: 34-44, 1999.

本総説のchemotherapyの項目内で、横紋筋肉腫に対して抗腫瘍活性を持つ抗悪性腫瘍剤として、ビンクリスチン、アクチノマイシンD、ドキソルビシン、シクロホスファミド、イホスファミド、そして本剤が挙げられている。

遠隔転移のない横紋筋肉腫に対するビンクリスチン、イホスファミド、本剤の併用療法が取り上げられている。

### ④学会あるいは組織・機構の診療ガイドライン

米国National Cancer InstituteのPDQ (physician Data Query) によるガイドライン。

#### A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

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

“Localized Tumors of the Ewing’s Family”の”Standard treatment options”に、現在の米国における標準化学療法は、ビンクリスチン・ドキソルビシン・シクロホスファミドとイホスファミド・本剤とを交互に行う治療法である、と論文1を引用して記載されている。

#### B. 横紋筋肉腫

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

“Chemotherapy treatment options”の”Standard treatment options”にある”High-risk patients”に、イホスファミドと本剤の併用療法は、全生存率においてイホスファミドとドキソルビシンの併用療法と同等で、ビンクリスチンとメルファランの併用療法よりも優れている、と記載されている。