

## 抗がん剤報告書： 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>          現行の用法用量と変更なし</p> <p>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>総投与量は塩酸ドキソルビシンとして500mg(力価)/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>/day 3日連続投与、イホスファミド 1.5～3g/m<sup>2</sup>/day(30-60mg/kg/day) (推奨用量は60mg/、10g/m<sup>2</sup>)</u></p> <p>通常、成人にはドキソルビシン1日20mg/m<sup>2</sup>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)/m<sup>2</sup>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

<p>1 無作為化比較試験等の公表論文</p> <p>悪性軟部腫瘍に対する化学療法</p> <p>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)</p>
--

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 )

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)

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)

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)

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)

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)

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

Somemelet-Olieve D. Non-rhabdo malignant mesenchymal tumors in children. *SIOP27 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

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.

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.

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

Oxford textbook of oncology 4 th ed. P2411-2516

Treatment of Cancer 4<sup>th</sup> 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

Tierney JF. Adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet, 1997; 350: 1647-54. (level 1 evidence)

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.)

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)

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/ccoppi/guidelines/sar>, 2000)(level 1 evidence)

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)

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

Bramwell VHC. The role of chemotherapy in the management of non-metastatic operable extremity osteosarcoma.. Semin Oncol 24: 561-571, 1997

Himmelstein BP. Osteosarcoma and other bone cancers. Current Opinion in Oncology 10: 326-333, 1998.

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-tissue-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>

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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/day (3日間連続投与)とイホスファミド 2g/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/day (3日間連続投与)とシスプラチン 100mg/m<sup>2</sup>/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, 350: 1647-54, 1997)。また、イホスファミド9g/m<sup>2</sup>とエピルビシン120mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、イホスファミド5-6g/m<sup>2</sup>)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/m<sup>2</sup>、イホスファミド10g/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、イホスファミド10g/m<sup>2</sup>)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/m<sup>2</sup>、イホスファミド10g/m<sup>2</sup>)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%の症例でみられ、G-CSFの併用を考慮する必要がある。ドキソルビシン60mg/m<sup>2</sup>、イホスファミド12g/m<sup>2</sup>が最大耐用量とする第1相試験の結果や、イホスファミド7.5g/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、イホスファミド10g/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>、シスプラチン100mg/m<sup>2</sup>)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 350:911-912, 1997)。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, 9: 293-9, 1997、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

##### . ドキソルピシン単剤での効果

- (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%

ドキソルピシン (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、単剤投与では 60-75mg/m<sup>2</sup> 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ピ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、ドキソルピシン 75mg/m<sup>2</sup> 単剤またはイホスファミド 7.5g/m<sup>2</sup> 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、ピンクリスチン、イホスファミド、ダカルバジン等の薬剤と塩酸ドキシルピ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ピ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、ドキソルピシン 75-90mg/m<sup>2</sup> 単剤療法が、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 (Van Glabbeke M, et al., J Clin Oncol. 17:150-7, 1999, level 1 evidence)。

##### . ドキシルピ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、ドキシルピシン (DOX ; 20mg/m<sup>2</sup>/day × 3 日間) とダカルバジン (DTIC ; 3 日間持続投与 1000mg/m<sup>2</sup>) 2 剤併用療法 170 例と、ドキシルピシン (DOX ; 20mg/m<sup>2</sup>/day × 3 日間), ダカルバジン (DTIC ; 3 日間持続投与 1000mg/m<sup>2</sup>)、イホスファミド (IFO ; 2.5g/m<sup>2</sup>/day × 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の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、生存期間に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/m<sup>2</sup> に減量された。ECOG の Borden らによるドキソル

ビシン 70mg/m<sup>2</sup>(1日投与)単独群 94 例、ドキソルビシン 75mg/m<sup>2</sup>(20mg/m<sup>2</sup>/day × 3 日間+15mg/m<sup>2</sup>/day × 1 日間)単独群 89 例、ドキソルビシン 60mg/m<sup>2</sup>(1日投与)とダカルバジン 1250mg/m<sup>2</sup>(250mg/m<sup>2</sup>/day × 5 日間)併用群 92 例での無作為比較試験の結果 (Borden EC, et al., J Clin Oncol. 5: 840-50, 1987) 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/m<sup>2</sup> 単独 90 例、IFO 7.5gr/m<sup>2</sup>(3.75gr/m<sup>2</sup>/day × 2 日間)と DOX 60mg/m<sup>2</sup>(30mg/m<sup>2</sup>/day × 2 日間)併用療法 88 例、マイトマイシン(MMT)8mg/m<sup>2</sup>、DOX 40mg/m<sup>2</sup>、CDDP 60mg/m<sup>2</sup> 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)。

#### ・ 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/m<sup>2</sup>(1日投与)併用時の DOX 50mg/m<sup>2</sup>(1日投与)と DOX 75mg/m<sup>2</sup>(1日投与)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/m<sup>2</sup>(2.5/m<sup>2</sup>/day × 5 日間)と DOX 60 mg/m<sup>2</sup>(20mg/m<sup>2</sup>/day × 3 日間)、IFO 10g/m<sup>2</sup>(2.5g/m<sup>2</sup>/day × 4 日間)と DOX 90 mg/m<sup>2</sup>(30mg/m<sup>2</sup>/day × 3 日間)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%

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, et al., Lancet, 1997; 350: 1647-54. level 1 evidence)

イホスファミド 9g/m<sup>2</sup>(1.8g/m<sup>2</sup>/day×5日間)とエピルビシン 120mg/m<sup>2</sup>(60mg/m<sup>2</sup>/day×2日間)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 S, et al., J Clin Oncol 19: 1221-9, 2001)。

#### 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)。

#### 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/m<sup>2</sup>、イホスファミド7.5g/m<sup>2</sup>(3.75g/m<sup>2</sup>/day×2日間)とドキソルビシン60mg/m<sup>2</sup>(30mg/m<sup>2</sup>/day×2日間)の2剤併用療法、マイトマイシン8mg/m<sup>2</sup>、ドキソルビシン40mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン60mg/m<sup>2</sup>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)。

#### 横紋筋肉腫以外の小児悪性軟部肉腫

・(SIOP 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。SIOP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。

#### 骨肉腫および骨悪性線維性組織球腫

- (Souhami RL, et al., Lancet 350: 911-912, 1997)
- (Bacci G, et al. J Chemotherapy, 9: 293-9, 1997)
- (Bramwell VH, et al. J Clin Oncol. 17: 3260-9, 1999)

骨肉腫に対するシスプラチンとドキソルビシン併用療法は、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 (25mg/m<sup>2</sup>/dayx3days+100mg/m<sup>2</sup>/dayx1day)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: 911-912, 1997)。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 (25mg/m<sup>2</sup>/dayx3days+100mg/m<sup>2</sup>/dayx1day)併用療法が41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りと考えられる(Bramwell VH, et al. J Clin Oncol. 17: 3260-9, 1999)。

一方、メソトレキセート8-12g/m<sup>2</sup>大量療法、ドキソルビシン60mg/m<sup>2</sup>とシスプラチン100mg/m<sup>2</sup>同時動注療法、イホスファミド6g/m<sup>2</sup>とシスプラチン60mg/m<sup>2</sup>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, et al., J Chemotherapy, 9: 293-9, 1997)。

## 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

##### 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., 205:349-359, 1987 )

### 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

## 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%の発生で組織亜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の特徴がある。

### 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

## 2) 悪性軟部腫瘍に対する化学療法

ドキシルビシン単剤を対照群とした併用療法との無作為比較試験をまとめた表を示す。

イホスファミドとダカルバジンとの併用による奏効率向上を認め、抗腫瘍効果が増強されたとの報告もあるが、進行例を対象とした比較試験では生命予後の改善は得られていない。メタアナリシスにおいても、予後、奏効率共に成績の有意な改善結果は得られていないが、奏効性の高さから、ドキシルビシンとイホスファミドが基本薬剤であると考えられる (Van Glabbeke M, J Clin Oncol. 17:150-7, 1999、Bramwell VHC, <http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi/guidelines/sar>, 2000、Crawford SM, Medical Informatics (London) 19: 311-321, 1994、Casali P, Cancer Chemother Pharma 31:s228-32, 1993)。

報告者	group	併用薬剤と投与量	症例数	奏効率	予後
-----	-------	----------	-----	-----	----

Gottlieb	1972	SWOG	DOX,DTIC	60/1250	85	42%		
Omura	1983	GOG	DOX	60	80	16%	7.7m	7.3m
			DOX/DTIC	60/1250	60	24%		
Borden	1987	ECOG	DOX	70	93	19%	8m	8m
			DOX/DTIC	60/1250	95	30%		
Borden	1990	ECOG	DOX	70	148	17%	9.4m	9.9m
			DOX/Vindesine	70/3	143	18%		
Zalupski	1991	SWOG	DOX iv		118	17%		
			Div		118	17%		
Benjamin	1976	SWOG	CYVADIC	500/1.5/50/1250	178	46%	13m	10m
			CYVADACT	500/1.5/50/0.9	175	39%		
Baker	1987	SWOG	AD	60/1250	104	33%	9.2m	10.5m
			CYADIC	60/1250/500	112	34%		
Pinedo		EORTC	DOX/DT/Act	60/1250/1.2	119	25%	10.8m	11.2m
			CYVADIC		125	38%		
Schoenfeld	1982	ECOG	VCR/CY-DOX/DTIC	500/1.5/50/1250	121	14%	9.2m	10.2m
			DOX	70	57	29%		
Bramwell	1993	EORTC	DOX/VCR/CY	50/1.4/750	62	19%	ns	
			DACT/VCR/CY	0.4/1.4/750	57			
Antman	1993	Intergroup	IFM	5gr	68	18%	13.3m	11.9m
			CY	1.5gr	67	8%		
Santoro	1995	EORTC	AD		186	17%	12m	12.8m
			MAID		188	32%		
Edmonson	1993	ECOG	DOX		240	24%	9m	12m
			DOXIFO		231	27%		
Tursz	1996	EORTC	CYVADIC		135	28%	ns	
			DOX		90	20%		
			DOXIFO		88	34%		
			MMT/DOX/CDP		84	32%		
			DOX/IFO	50mg/5gr	134	20%		
			DOX/IFO	75mg/5gr	128	21%		

#### 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/m<sup>2</sup> 併用時の DOX 50mg/m<sup>2</sup> と DOX 75mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>+DOX 60 mg/m<sup>2</sup>、IFO 10g/m<sup>2</sup>+DOX 90 mg/m<sup>2</sup>、IFO 12.5g/m<sup>2</sup>+EPI 90 mg/m<sup>2</sup> 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; Reichardt P, et al., J. Clin. Oncol., 16:1438-43, 1998)。

報告者	年	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%
Chevallier	1993	EORTC	IFO/EPI	5gr/100-130mg	30	48%
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%
Frustaci S	1999		IFO/EPI/GCSF	9-10.5gr/120mg	31	28%
Patel	1998	MDAnderson	IFO/DOX/GCSF	75mg vs 90mg/10gr	33	66%
De Pas	1998	Swiss	IFO/DOX/GCSF	60mg/12.5gr	23	50%
Reicherdt	1998	Germany	IFO/DOX/GCSF	90mg/12.5gr	46	52%
Palumbo	1999	GENOVA	IFO/EPI/GCSF	110mg/10gr	39	59%
Leyvarz	1998		IFO/DOX/GCSF	10-12gr/50-90mg	33	55%
Bokeneyer	1997		IFO/DOX/PBSCT	14gr/75mg	18	50%

#### 子宮原発がん肉腫

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%であり、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ている。いずれの研究でも、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., Gyneco. Oncol.,79:147-153,2000)

報告者	年	グループ	薬剤	投与量	症例数	奏効率
Thigpen	1986	GOG	CDDP	50mg/weeks		18%
Thigpen	1991	GOG	CDDP	50mg /m2/weeks		19%
Piver	1982	GOG	CYVADIC			23%
Hannigan	1983	GOG	CYVADACT			29%
Shutte	1986	EORTC	IFO			36%
Sutton	1989	GOG	IFO			35%
Omura	1983	GOG	DOX v s DOX/DTIC	60vs60/1250	80	16%
					60	24%
Currie	1996	GOG	VP16/hydroxurea/DTIC		32	15%
Sutton	2000	GOG	IFO vs IFO/CDDP	7.5gr vs 7.5/100	101	36%
					90	54%

### 子宮原発平滑筋肉腫

米国 GOG による第 2 相臨床試験における奏効率は、ドキソルビシン 25%、ドキソルビシンとダカルバジン併用 30%、シスプラチン 3%、イホスファミド 17%、イホスファミドとドキソルビシン併用 30%、マイトマイシン、ドキソルビシン、シスプラチンの 3 剤併用療法 23%といずれも低値であり、有用な化学療法剤は存在しない。また、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。

### 3) 悪性骨腫瘍

現在のところ、骨肉腫に対して単剤で 20%以上の奏効率が報告されている抗がん剤は、メソトレキセート(メソトレキセート大量療法)、ドキソルビシン、シスプラチン、イホスファミドの 4 剤に過ぎない。化学療法が行われなかった時代の骨肉腫の 5 年生存率は 20%程度にとどまっていたが、1980 年代に入りメソトレキセート、ドキソルビシンによる補助化学療法が導入され、5 年生存率 60%前後と治療成績の飛躍的な改善を得た(Cancer 35: 936-945, 1975)。次いでシスプラチンが骨肉腫治療に導入され、治療成績は更に向上した(Cancer 49: 1221-1230, 1982, J Clin Oncol 10: 5-15, 1992)。1985 年には、再発骨肉腫に対するイホスファミド(1 回投与量 1,800mg/m<sup>2</sup> x 5 日間)の高い奏効率(33%)が報告された(Cancer Treat Rep 69: 115-117, 1985)。現在では、ドキソルビシンとシスプラチンとの併用療法を基本として、上記の 4 剤を含む様々な治療レジメンで骨肉腫治療が行われている。

また、骨悪性線維性組織球腫は、骨肉腫とほぼ同じ化学療法により、骨肉腫と同程度の効果が得られることが、近年の症例の集積により確認されている。

## 5. 国内における本剤の使用状況について

### 公表論文等

1) 2004 年 4 月現在、医学中央雑誌刊行会ホームページにおいて、骨肉腫とドキソルビシンをキーワードに文献検索を行なうと 56 件、軟部肉腫とドキソルビシンをキーワードに文献検索を行なうと 134 件の公表論文が抽出される。重要と思われる論文の題名を以下に列記する。

- ・軟部肉腫の ifosfamide, adriamycin 併用療法、整形外科 49:1333-1337,1998
- ・高悪性度成人型軟部肉腫に対する化学療法、整形外科 50:711-715,1999
- ・骨肉腫患者の予後に対するメソトレキセート、ドキソルビシン及び ifosfamide の用量の影響、Int J Clin Oncol 4:36-40,1999
- ・Ifosfamide を取り入れたプロトコールによる骨肉腫の治療成績、小児がん 37:197-202, 2000
- ・骨肉腫補助化学療法における多剤併用療法の役割、整形・災害外科 43:1067-1073,2000
- ・高悪性度成人型軟部腫瘍に対する mesna, adriamycin, ifosfamide, dacarbazine (MAID)療法、整形外科 51:509-513,2000
- ・高悪性度軟部肉腫に対する化学療法 CYVADACT と MAID(ifosfamide-adriamycin 併用療法)の検討、整形外科 52:1361-1364,2001
- ・悪性骨軟部腫瘍の化学療法、化学療法の領域 19:209-215,2003
- ・非小円形細胞型軟部肉腫に対する化学療法、日整会誌 77:115-119,2003

### 2) 骨内での悪性骨軟部腫瘍に対する実施状況

骨肉腫に対しては、多施設共同プロトコール NECO-95J による、イホスファミド 16g/m<sup>2</sup>単独療法、メソトレキセート 8-12g/m<sup>2</sup> 大量療法、ドキソルビシン 60mg/m<sup>2</sup>とシスプラチン 120mg/m<sup>2</sup>併用療法を組み合

わせた術前術後化学療法が実施されており、極めて良好な治療成績が示されている（日本整形外科学会雑誌 73 号 1999:S1128、S1131）。

また、高悪性度軟部肉腫進行例に対する多施設共同研究（JMOG）では、イホスファミド 14g/m<sup>2</sup> 単剤投与とシクロフォスファミド 1200mg/m<sup>2</sup>、ドキソルビシン 60mg/m<sup>2</sup>の 2 剤併用療法の交代投与が行なわれ、高い奏効性と安全性が確認されている（Proc Am Soc Clin Oncol 22,825,2003）。

以上より、国内においても、ドキソルビシンは悪性骨軟部腫瘍に対し既に十分な使用経験があるものと考えられる。

## 6 . 本剤の安全性に関する評価

### 1 ) AI 療法（ドキソルビシン 60mg/m<sup>2</sup>、イホスファミド 10g/m<sup>2</sup>）

#### 悪性軟部腫瘍におけるドキソルビシン増量の第 3 相試験

EORTC は、化学療法未施行の成人悪性軟部腫瘍再発進行例 294 例を対象として、イホスファミド 5g/m<sup>2</sup> 併用下における、ドキソルビシン 50mg/m<sup>2</sup>と G-CSF 使用によるドキソルビシン 75mg/m<sup>2</sup>増量との無作為試験比較試験を行なった。有害事象の発生率は、グレード 3 , 4 の白血球減少ではそれぞれ 86%、87%、顆粒球減少は 92% , 90%であり、両治療群間に差は認められなかったが、白血球減少に伴う感染症は 4.6% 及び 16.6%と、強化治療群に有意に多く発生した(P=0.004)。血小板減少も 8%と 50%で強化群に有意に多く発生していた（Le Cesne A. J Clin Oncol , 18, 2000: 2676-2684）。

#### 悪性軟部腫瘍におけるイホスファミド増量の第 1 -2 相試験の集計

G-CSF 併用して行なわれた第 1-2 相臨床試験により、ドキソルビシン 60mg/m<sup>2</sup>とイホスファミド 10gr/m<sup>2</sup>以上の増量により奏効率が 50%を超えるとの結果が得られた。有害事象に関しては、グレード 3、4 の白血球減少が 55-100%、血小板減少が 18-50%、骨髄抑制に伴う感染症が 15-56%の症例で観察され、高度の骨髄抑制の発生が認められた。しかし、G-CSF を併用することで、骨髄抑制は 7 日以内に改善傾向が見られ、2 ~ 3 回の連続治療が可能であり、死亡症例の報告もない。従って、今回承認申請を考えている AI 療法（ドキソルビシン 60mg/m<sup>2</sup>、イホスファミド 10g/m<sup>2</sup>）は、化学療法に伴う有害事象に対する支持療法を熟知した医師が施行すれば、安全性は担保されると考えられる。

### ドキソルビシン、イホスファミド、G-CSF 併用療法での有害事象の頻度

報告者	投与		薬剤	数	白血球	顆粒球	血小板	感染	コンプライアンス
	IFO	DOX							
Patel SR	10	75	IFODOX	16	71/80(G3,4)		23/80	31%	78/80
	10	90	IFODOX	17	61/80(G3,4)			56%	66/70
De Pas	12.5	60	IFODOX	14	G3,4 59%		G3,4, 18%	8 例	74%
Leyvraz	12	50-60	IFODOX	33	G4 100%	G4 12/14	G4 50%	15%	14/16(level2)
	10	60-90	IFODOX		24/26(G3, 4)	19/26	42% (G3,4)		26/33(発熱と敗血症 3 例、網膜出血、ファンコニー、4 例)

2) DOX/CDDP 療法 (ドキシソルビシン 60mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン 100mg/m<sup>2</sup>)

骨肉腫や骨悪性線維性組織球腫に対して、DOX/CDDP 併用療法が広く使用されている。ヨーロッパにおける国際多施設研究機関である EOI は、骨肉腫と骨線維性組織球腫を対象に、ドキシソルビシン 75mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン 100mg/m<sup>2</sup>併用療法を基準として、多剤併用化学療法や短期集中治療との第 2 相、第 3 相臨床試験を行なっている。ドキシソルビシン 75mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン 100mg/m<sup>2</sup>併用療法の有害事象プロファイルでは、骨髄抑制 90%、血小板減少 45%、感染 12%、粘膜障害 10%、吐き気・嘔吐 78%等が比較的発生頻度の高いものであったが、その他の有害事象発生は極めて少なかった。また、適正な減量ルールが適応されることにより安全性が担保されており、死亡例の報告もなされていない。

若年者が多い骨肉腫におけるこのレジメンの治療遂行率が 80%であるのに対し、患者年齢層が高い骨悪性線維性組織球腫では完遂率は約 50% までに低下する。年齢、PS により適宜投与量を調整し、有害事象発生時の適切な減量ルールを遵守し、G-CSF 投与、抗生物質などの支持療法を行うことで、安全性が確保されるものと考えられる (J Clin Oncol 18:4028-4037, 2000、Lacent 350:911-917, 1997、J Clin Oncol 17, 3260-3269, 1999)。

国内での小児、若年者の骨肉腫に対する化学療法としては、ドキシソルビシン 60mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン 120mg/m<sup>2</sup>が標準的である (NEC0-93J, NEC0-95J、日本整形外科学会雑誌 73 号 1999:S1128、S1131) が、骨悪性線維性組織球腫は、骨肉腫に比較して発生年齢が高く、上記のように治療強度についての慎重な対応が必要である。従って、現時点では、若年者から高齢者まで幅広い年齢層が対象となる悪性骨腫瘍に対する化学療法として、ドキシソルビシン 60mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン 100mg/m<sup>2</sup>併用療法が推奨される用量・用法と判断される。

## 7. 本剤の投与量の妥当性について

## 併用投与量についての検討

1) AI 療法ドキシソルビシン 60mg/m<sup>2</sup>、イホスファミド 10g/m<sup>2</sup>)

## 悪性軟部腫瘍におけるドキシソルビシン増量の第 3 相比較試験

EORTC は、化学療法未施行の成人悪性軟部腫瘍再発進行例 294 例を対象として、イホスファミド 5g/m<sup>2</sup> 併用下における、ドキシソルビシン 50mg/m<sup>2</sup>と G-CSF 使用によるドキシソルビシン 75mg/m<sup>2</sup>増量との無作為試験比較試験を行なった。Dose intensity は標準治療群 97%、増量治療群 99%、奏効率はそれぞれ 21%、23.3%、無再燃期間は 19 週、29 週、生存期間は 56 週、55 週であり、いずれも有意差が確認できなかった。有害事象では、グレード 3、4 の白血球減少がそれぞれ 86%、87%、顆粒球減少は 92%、90%の発生頻度であり、いずれも治療群間に差は認められなかった。一方、白血球減少に伴う感染症は 4.6%、16.6%、グレード 3、4 の血小板減少は 8%、50%であり、強化治療群に有意に高い頻度で発生した。有害事象頻度の増加が確認されたものの、ドキシソルビシンの増量による治療成績改善効果は得られなかった (Le Cesne A. J Clin Oncol, 18, 2000: 2676-2684)。

## 悪性軟部腫瘍におけるイホスファミド増量の第 1-2 相試験の集計

G-CSF 併用して行なわれた第 1-2 相臨床試験により、ドキシソルビシン 60mg/m<sup>2</sup>とイホスファミド 10gr/m<sup>2</sup>以上の増量により奏効率が 50%を超えるとの結果が得られ、悪性軟部腫瘍に対する有効な化学療法レ



ジメンとして期待されている。有害事象に関しては、グレード3、4の白血球減少が55-100%、血小板減少が18-50%、骨髄抑制に伴う感染症が15-56%の症例で観察され、高度の骨髄抑制の発生が認められた。スイスで行なわれた第1-2相試験では、ドキソルビシン60mg/m<sup>2</sup>とイホスファミド12g/m<sup>2</sup>との併用で、2コース以上の化学療法を続行できなかった点から、これが最大耐用量と判断している(Ann of Oncol 9,1998: 877-884)。

以上の2点の文献的考察から、国内の承認においては、ドキソルビシン60mg/m<sup>2</sup>、イホスファミド10g/m<sup>2</sup>併用化学療法を3-4週毎に繰り返し行なうAI併用療法が、安全に施行可能であり有効性も認められる投与量と判断される。

## 2) DOX/CDDP療法(ドキソルビシン60mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン100mg/m<sup>2</sup>)

骨肉腫や骨悪性線維性組織球腫に対して、DOX/CDDP併用療法が広く使用されている。ヨーロッパにおける国際多施設研究機関であるEORTCは、骨肉腫と骨悪性線維性組織球腫を対象に、ドキソルビシン75mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン100mg/m<sup>2</sup>併用療法を基準として、多剤併用化学療法や短期集中治療との第2相、第3相臨床試験を行なっている。ドキソルビシン75mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン100mg/m<sup>2</sup>併用療法の有害事象プロファイルでは、骨髄抑制90%、血小板減少45%、感染12%、粘膜障害10%、吐き気・嘔吐78%等が比較的発生頻度の高いものであったが、その他の有害事象発生は極めて少なかった。また、適正な減量ルールが適応されることにより安全性が担保されており、死亡例の報告もなされていない。

若年者が多い骨肉腫におけるこのレジメンの治療遂行率が80%であるのに対し、患者年齢層が高い骨悪性線維性組織球腫では完遂率は約50%までに低下する。年齢、PSにより適宜投与量を調整し、有害事象発生時の適切な減量ルールを遵守し、G-CSF投与、抗生物質などの支持療法を行うことで、安全性が確保されるものと考えられる(J Clin Oncol 18:4028-4037,2000、Lancet 350:911-917,1997、J Clin Oncol 17,3260-3269,1999)。

国内での小児、若年者の骨肉腫に対する化学療法としては、ドキソルビシン60mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン120mg/m<sup>2</sup>が標準的投与量として採用され、安全に治療が行われている(NECO-93J,NECO-95J、日本整形外科学会雑誌73号1999:S1128、S1131)。しかし現時点では、若年者から高齢者まで幅広い年齢層が対象となる悪性骨腫瘍に対する化学療法として適応を拡げるにあたり、ドキソルビシン60mg/m<sup>2</sup>、シスプラチン100mg/m<sup>2</sup>併用療法が推奨される用量と判断される。

## 8. 主要な公表論文等のリスト

Frustaci S, 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: 1221-9,2001  
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) (level 1 evidence)

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. (EBM 2 level)

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.

(EBM level 2)

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 ) (EBM level 2)

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)

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)

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)

Reichardt P, Tilgner J, Hohenberger P and Dorken B. Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 16: 1438-1443, 1998.

Somemelet-Olieve D. Non-rhabdo malignant mesenchymal tumors in children. *SIOP27 meeting . Medical and Pediatric Oncology* 25:273, 1995 (abstracts).

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.

Bramwell., et al. Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of boen: European osteosarcoma intergroup study. *J Clin Oncol*. 17, 3260-9, 1999

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 )

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.)

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)

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 )

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 ( EBM 3 level )

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. (EBM level 3)