

<付記：本論文に記載したレジメンの薬剤投与量や投与法の詳細を以下に記す。出典の文献はなるべく原著としたが、一部は総説を引用した。>

註1：<DTIC>

DTICの投与法には1回投与法(850-1000mg/m<sup>2</sup>)、5日間分割投与法(250mg/m<sup>2</sup>/日)、10日間連続投与法(4.5mg/kg/日)などがあり<sup>1)</sup>、原則として3~4週毎に繰り返す。投与法の違いによる奏効率の差はみられないとされる。

註2：<TMZ>

200mg/m<sup>2</sup>/日、5日間内服。28日毎に繰り返す<sup>2)</sup>。

註3：<DTIC/CDDP/VBL>

以下を3週毎に繰り返す<sup>1)</sup>。

CDDP：20mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日より第4日まで

VBL：2mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日より第4日まで

DTIC：800mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日

註4：<DTIC/CDDP/VDS>

以下を4~6週毎に繰り返す<sup>3)</sup>。

CDDP：80mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日

VDS：2mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日

DTIC：120mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第2日より第6日まで

註5：<BLM/CCNU/VCR/DTIC>

以下を4~6週毎に繰り返す<sup>2)</sup>。

BLM：15U(iv)、第1日、第4日

CCNU：80mg/m<sup>2</sup>/日(po)、第1日

VCR：1mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日、第5日

DTIC：200mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日より第5日まで

註6：<DTIC/ACNU/VCR>

以下を4~6週毎に繰り返す<sup>3)</sup>。

DTIC：80~140mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日より第5日まで

ACNU：50~80mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日

VCR：0.5~0.8mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日

註7：<DTIC/BCNU/CDDP/TAM>

以下を3週毎に繰り返す。ただし、BCNUのみは6週毎に投与<sup>19)</sup>。

DTIC：220mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日より第3日まで

BCNU：150mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日

CDDP：25mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日より第3日まで

TAM：20mg/日(分2)(po)連日

註8：<DTIC/ACNU/CDDP/TAM>

以下を4~6週毎に繰り返す<sup>4)</sup>。

a) CDDP 1回投与法：

CDDP：85mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日

ACNU：60mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第2日

DTIC：160mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第2日より第6日まで

TAM：20mg/日(分2)(po)連日

b) CDDP 3回分割投与法：

CDDP：25mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日より第3日まで

ACNU：60mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日

DTIC：220mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日より第3日まで

TAM：20mg/日(分2)(po)連日

註9：<CDDP+IFN- $\alpha$ /IL-2>

以下を4週毎に繰り返す<sup>19)</sup>。

CDDP：100mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日

IFN- $\alpha$ ：9 $\times$ 10<sup>6</sup>IU/日(sc)、週3回(期間中)

IL-2：18 $\times$ 10<sup>6</sup>IU/m<sup>2</sup>/日(持続iv)、第4日より第7日まで、および第18日より第22日まで

註10：<DTIC/BCNU/CDDP/TAM+IFN- $\alpha$ /IL-2>

以下を3週毎に繰り返す。ただし、BCNUのみは6週毎に投与<sup>19)</sup>。

DTIC：220mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日より第3日まで

BCNU：150mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日

CDDP：25mg/m<sup>2</sup>/日(iv)、第1日より第3日まで

TAM：20mg/日(分2)(po)連日

IFN- $\alpha$ ：6 $\times$ 10<sup>6</sup>IU/日(sc)、第4日より第8

日まで、および第17日より第21日まで  
 IL-2:  $4.5 \times 10^6$  IU/回 (8時間毎に15分間で  
 iv), 第4日より第8日まで、および第17日  
 より第21日まで

註11: <DTIC/CDDP/VBL+IFN- $\alpha$ /IL-2>

以下を3週毎に繰り返す<sup>20)</sup>。

DTIC: 800mg/m<sup>2</sup>/日 (iv), 第1日

CDDP: 20mg/m<sup>2</sup>/日 (iv), 第1日より第4  
 日まで

VBL: 1.6mg/m<sup>2</sup>/日 (iv), 第1日より第4日  
 まで

IFN- $\alpha$ :  $5 \times 10^6$  IU/日 (sc), 第1日より第5  
 日まで連日、ついで第7, 9, 11, 13日に

IL-2:  $9 \times 10^6$  IU/日 (持続 iv), 第1日より第  
 4日まで

註12: <DTIC/CDDP/IFN- $\alpha$ /IL-2>

以下を4週毎に繰り返す<sup>20)</sup>。

DTIC: 250mg/m<sup>2</sup>/日 (iv), 第1日より第3日

CDDP: 30mg/m<sup>2</sup>/日 (iv), 第1日より第3日

IFN- $\alpha$ :  $10 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup>/日 (sc), 第1日より  
 第5日

IL-2:  $18 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup> (iv), 初回6時間で、つ  
 いで12時間, 24時間で投与, その後さらに  
 $13.5 \times 10^6$  IU/m<sup>2</sup>を72時間で投与

註13: <PTX>

以下を8週毎に繰り返す<sup>20)</sup>。

PTX: 150mg/m<sup>2</sup>/日 (iv), 週1回, 6週間,

註14: <IFN- $\alpha$ >

以下のように投与<sup>20)</sup>。

IFN- $\alpha$ :  $20 \times 10^6$  IU/日 (iv), 週5日, 4週

間。以後,  $10 \times 10^6$  IU/日 (sc), 週3回,  
 11ヵ月間。

註15: <DTIC/ACNU/VCR/IFN- $\beta$ >

以下を4~6週毎に繰り返す<sup>20)</sup>。

DTIC: 80~140mg/m<sup>2</sup>/日 (iv), 第1日より  
 第5日まで

ACNU: 50~80mg/m<sup>2</sup>/日 (iv), 第1日

VCR: 0.5~0.8mg/m<sup>2</sup>/日 (iv), 第1日

IFN- $\beta$ :  $3 \times 10^6$  IU/日 (原発薬術創部に局  
 注), 第1日より第5日まで

文 献

- 1) 斎田俊明, 宇原久: 皮膚有棘細胞癌に対する抗がん剤の適正使用ガイドライン (試案). *Skin Cancer*, 16: 170-173, 2001.
- 2) Garbe, C.: Chemotherapy and chemoimmunotherapy in disseminated malignant melanoma. *Melanoma Res.*, 3: 291-299, 1993.
- 3) Balch, C.M., Reintgen, D.S., Kirkwood, J.M., Houghton, A., Peter, L., Ang, K.K.: Cutaneous melanoma. In: *Cancer: Principles & Practice*, 5<sup>th</sup> ed. (ed by DeVita, VT et al), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp1947-1994.
- 4) Buzaid, A.C., Bedikian, A., Houghton, A.N.: Systemic chemotherapy and biologic therapy. In: *Cutaneous Melanoma*, 3<sup>rd</sup> ed. (ed by Balch CM et al), Quality Medical Publishing, St. Louis, 1998, pp405-418.
- 5) Cacinelli, N., Herlyn, M., Schneeberger, A., Kuwert, C., Slominski, A., Armstrong, C., Belli, F., Lukiewicz, S., Maurer, D., Ansel, J., Stingl, G., Saida, T.: What is the most promising strategy for the treatment of metastasizing melanoma? *Exp. Dermatol.*, 9: 439-451, 2000.
- 6) Hill, G.J., Krementz, E.T., Hill, H.Z.: Dimethyl triazeno imidazole and combination therapy for melanoma. *Cancer*, 53: 1299-1305, 1984.
- 7) Middleton, M.R., Grob, J.J., Aaronson, N., Fierlbeck, G., Tilgen, W., Seiter, S., Gore, M., Aamdal, S., Cebon, J., Coates, A., Dreno, B., Henz, M., Schadendorf, D., Kapp, A., Weiss, J., Fraass, U., Statkevich, P., Muller, M., Thatcher, N.: Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 18: 158-166, 2000.
- 8) Summers, Y., Middleton, M.R., Calvert, H., Lee, S.M., Rustin, G., Newell, D.R., Thacher, N.: Effect of temozolomide on central nervous system relaps in patients with advanced melanoma. *ASCO 1999 abstract No. 2048.*
- 9) Jacquillat, C., Khayat, D., Banzet, P., Weil, M., Fumoleau, P., Avril, M.F., Namer, M., Bonnetterre, J., Kerbrat, P., Bonerandi, J.J., Bugat, R., Montcuquet, P., Cupissol, D., Lauvin, R., Vilmer, C., Prache, C., Bizzari, J.P.: Final report of the French multicenter phase II study of the

- nitrosourea fotemustine in 153 evaluable patients with disseminated malignant melanoma including patients with cerebral metastases. *Cancer*, 66 : 1873-1878, 1990.
- 10) Einzig, A.I., Hochster, H., Wiernik, P.H., Trump, D.L., Dutcher, J.P., Garowski, E., Sasloff, J., Smith, T.J. : A phase II study of taxol in patients with malignant melanoma. *Invest New Drug*, 9 : 59-64, 1991.
  - 11) Ahmann, D.L., Creagan, E.T., Hahn, R.G., Edmonson, J.H., Bisel, H.F., Schaid, D.J. : Complete response and long-term survivals after systemic chemotherapy for patients with advanced malignant melanoma. *Cancer*, 63 : 224-227, 1989.
  - 12) Del Prete, S.A., Maurer, L.H., O'Dnell, J., Forcier, R.J., LeMarbre, P. : Combination chemotherapy with the cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep.*, 68 : 1403-1405, 1984.
  - 13) McClay, E.F., McClay, M.E.T. : Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma. *Semin Oncol.*, 23 : 744-753, 1996.
  - 14) Rusthoven, J.J., Quirt, I.C., Iscoe, N.A., McCulloch, P.B., James, K.W., Lohmann, R.C., Jensen, J., Burdette-Radoux, S., Bodurtha, A.J., Silver, H.K., Verma, S., Armitage, G.R., Zee, B., Bennett, K. : Randomized, double-blind, placebo-controlled trial comparing the response rates of carmustine, dacarbazine, and cisplatin with and without tamoxifen in patients with metastatic melanoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J. Clin. Oncol.*, 14 : 2083-2090, 1996.
  - 15) Chapman, P.B., Einhorn, L.H., Meyers, M.L., Saxman, S., Destro, A.N., Panageas, K.S., Begg, C.B., Agarwala, S.S., Schuchter, L.M., Ernstoff, M.S., Houghton, A.N., Kirkwood, J.M. : Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 17 : 2745-2751, 1999.
  - 16) 宇原久, 齋田俊明 : 進行期悪性黒色腫に対する dacarbazine, nimustine, cisplatin, tamoxifen 併用療法 (DAC-Tam療法 : cisplatin 1回投与法) の治療成績. *日皮会誌*, 110 : 979-982, 2000.
  - 17) 山崎直也, 山本明史, 和田隆, 石川雅士 : Stage IV 悪性黒色腫に対する dacarbazine, ACNU, cisplatin, tamoxifen 併用化学療法. *日皮会誌*, 109 : 2123-2128, 1999.
  - 18) Khayat, D., Borel, C., Tourani, J.M., Benhammouda, A., Antoine, E., Rixe, O., Vuillemin, E., Bazex, P.A., Thill, L., Frank, R., Auclerc, G., Soubrane, C., Banzet, P., Weil, M. : Sequential chemoimmunotherapy with cisplatin, interleukin-2, and interferon alfa-2a for metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 11 : 2173-2180, 1993.
  - 19) Richard, J.M., Gale, D., Mehta, N., Lestingi, T. : Combination of chemotherapy with interleukin-2 and interferon alfa for the treatment of metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 17 : 651-657, 1999.
  - 20) Legha, S.S., Ring, S., Eton, O., Bedikian, A., Buzaid, A.C., Plager, C., Papadopoulos, N. : Development of a biochemotherapy regimen with concurrent administration of cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interferon alfa, and interleukin-2 for patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 16 : 1752-1759, 1998.
  - 21) Legha, S.S., Ring, S., Bedikian, A., Plager, C., Eton, O., Buzaid, A.C., Papadopoulos, N. : Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CDV) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alfa. *Ann. Oncol.*, 7 : 827-835, 1996.
  - 22) Keilholz, U., Eggermont, A.M. : The role of interleukin-2 in the treatment of stage IV melanoma: the EORTC melanoma cooperative group program. *Cancer J. Sci. Am.* 6 (suppl) : S99-103, 2000.
  - 23) Chowdhury, S., Vaughan, M.M., Gore, M.E. : New approaches to the systemic treatment of melanoma. *Cancer Treat Rev.*, 25 : 259-270, 1999.
  - 24) Johnston, S.R., Constenla, D.O., Moore, J., Atkinson, H., A'Hern, R.P., Dadian, G., Riches, P.G., Gore, M.E. : Randomized phase II trial of BCDT(carmustine, cisplatin, dacarbazine and tamoxifen) with or without interferon alpha and interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *Br. J. Cancer*, 77 : 1280-1286, 1998.
  - 25) Rosenberg, S.A., Yang, J.C., Schwartzentruber, D.J., Hwu, P., Marincola, F.M., Topalian, S.L., Seipp, C.A., Einhorn, J.H., White, D.E., Steinberg, S.M. : Prospective randomized trial of the treatment of patients with metastatic melanoma using chemotherapy with cisplatin, dacarbazine, and tamoxifen alone or in combination with interleukin-2 and interferon alfa-2b. *J. Clin. Oncol.*, 17 : 968-975, 1999.
  - 26) Eton, O., Legha, S., Bedikian, A., Lee, J.J., Buzaid,

- A., Papadopoulos, N., Plager, C., Hodges, C., Ring, S., East, M.J., Benjamin, R. : Phase III randomized trial of cisplatin, vinblastin and dacarbazine (CVD) plus interleukin-2 and interferon-alpha-2b versus CDV in patients with metastatic melanoma. ASCO 2000 abstract No. 2174.
- 27) Lindsey, K.R., Rosenberg, S.A., Sherry, R.M. : Impact of the number of treatment on the clinical response of patients who receive high-dose bolus interleukin-2. *J. Clin. Oncol.*, 18 : 1954-1959, 2000.
- 28) Ryan, L., Kramar, A., Borden, E. : Prognostic factors in metastatic melanoma. *Cancer*, 71 : 2995-3005, 1993.
- 29) Keilholz, U., Scheibenbogen, C., Sommer, M., Pritsch, M., Geuke, A.M. : Prognostic factors for response and survival in patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy. *Melanoma Res.*, 6 : 173-178, 1996.
- 30) Eton, O., Legha, S.S., Moon, T.E., Buzaid, A.C., Papadopoulos, N.E., Plager, C., Burgess, A.M., Bedikian, A.Y., Ring, S., Dong, Q., Glassman, A.B., Balch, C.M., Benjamin, R.S. : Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 16 : 1103-1111, 1998.
- 31) Proebstle, T.M., Fuchs, T., Scheibenbogen, C., Sterry, W., Keilholz, U. : Long-term outcome of treatment with dacarbazine, cisplatin, interferon-alpha and intravenous high dose interleukin-2 in poor risk melanoma patients. *Melanoma Res.*, 8 : 557-563, 1998.
- 32) Zonder, J.A., LoRusso, P., Heilbrun, L., Flaherty, L.E., Karmanos, B.A. : Phase II trial of weekly paclitaxel as 2nd line treatment of metastatic malignant melanoma. ASCO 2000 abstract No. 2249.
- 33) Kirkwood, J.M., Strawderman, M.H., Ernstoff, M.S., Smith, T.J., Borden, E.C., Blum, R.H. : Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma : The ECOG Trial EST 1684. *J. Clin. Oncol.*, 14 : 7-17, 1996.
- 34) Kirkwood, J.M., Ibrahim, J.G., Sondak, V.K., Richards, J., Flaherty, L.E., Ernstoff, M.S., Smith, T.J., Rao, U., Steel, M., Blum, R.H. : High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma : first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J. Clin. Oncol.*, 18 : 2444-2458, 2000.
- 35) Pehamberger, H., Soyer, H.P., Steiner, A., Kofler, R., Binder, M., Mischer, P., Pachinger, W., Aubock, J., Fritsch, P., Kerl, H., Wolff, K. : Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma : Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J. Clin. Oncol.*, 16 : 1425-1429, 1998.
- 36) Grob, J.J., Dreno, B., del la Salmoniere, P., Delaunay, M., Cupissol, D., Guillot, B., Souteyrand, P., Sassolas, B., Cesarini, J.P., Lionnet, S., Lok, C., Chastang, C., Bonerandi, J.J. : Randomized trial of interferon alpha-2a adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5mm without clinically detectable node metastases : French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet*, 351 : 1905-1910, 1998.
- 37) Cascinelli, N. : New trends in the treatment of cutaneous melanoma. In : *Melanogenesis and Malignant Melanoma* (ed by Hori Y et al), Elsevier, Amsterdam, 1996, pp249-255.
- 38) Yamamoto, A., Ishihara, K. : Clinical study of DAV+IFN-beta therapy (combination adjuvant therapy with intravenous DTIC, ACNU and VCR, and local injection of IFN-beta) for malignant melanoma. *Int. J. Immunotherapy*, 12 : 73-78, 1996.
- 39) 山本明史, 鷲見烈, 加藤優, 浦田裕次, 遠藤信夫, 森俊二, 美濃輪昇 : 悪性黒色腫患者における局注 IFN-beta のリンパ移行性について. *Skin Cancer*, 1 : 47-53, 1986.
- 40) 宇原久, 斎田俊明, 高田実, 影下登志郎, 山本明史 : 悪性黒色腫患者における重複癌についての調査結果. *日皮会誌*, 110 : 2123-2126, 2000.
- 41) Nestle, F.O., Aljagic, S., Gilliet, M., Sun, Y., Grabbe, S., Dummer, R., Burg, G. : Vaccination of melanoma patients with peptide- or tumor lysate-pulsed dendritic cells. *Nat. Med.*, 4 : 328-332, 1998.
- 42) Rosenberg, S.A., Yang, J.C., Schwartzentruber, D.J., Hwu, P., Marincola, F., Topalian, S., Restifo, N., Dudley, M., Schwarz, S., Spiess, P., Wunderlich, J., Parkhurst, M., Kawakami, Y., Seipp, C., Einhorn, J., White, D. : Immunologic and therapeutic evaluation of a synthetic peptide vaccine for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Nat. Med.*, 4 : 321-327, 1998.
- 43) 宇原久 : 化学療法, 免疫化学療法, 「悪性黒色腫の診断・治療指針」(斎田俊明ほか編), 金原出版, 東京, 2001, pp.123-130.

悪性黒色腫転移巣への各種サイトカイン局注の効果

サイトカイン*	IFN- $\alpha$	rIFN- $\alpha$	IFN- $\beta$	rIFN- $\beta$	IFN- $\gamma$	rIFN- $\gamma$
奏効率**	20/46(43.5%)	13/30(43%)	18/38(47%)	2/9(22%)	3/8(37.5%)	13/42(31%)

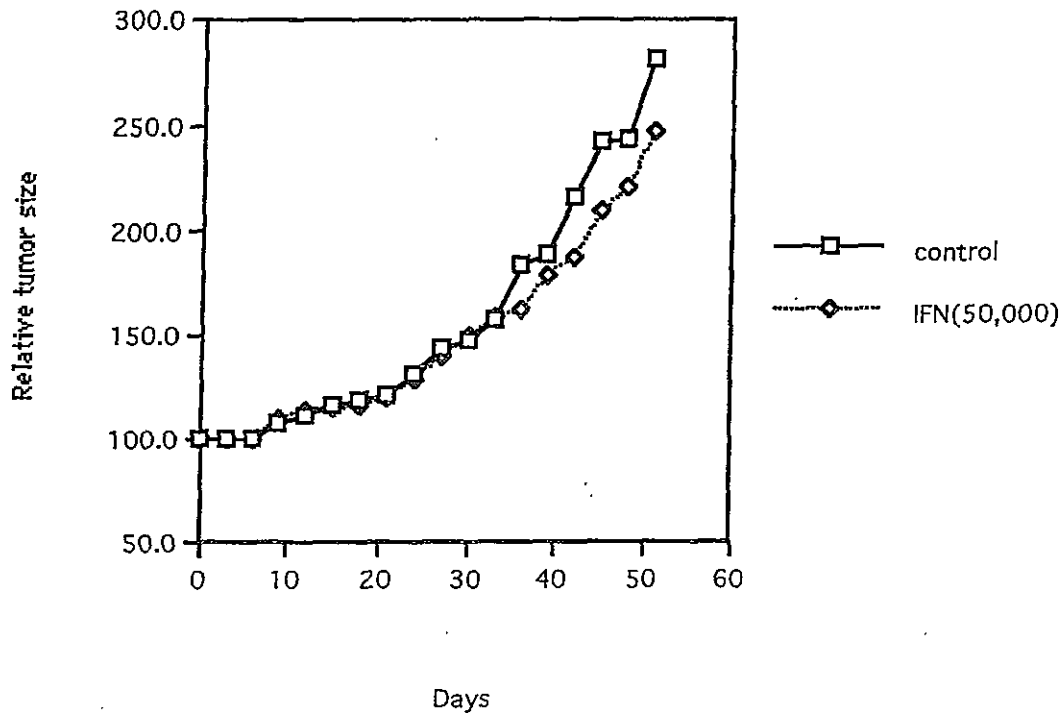
\* r: recombinant

\*\* responded lesions(CR+PR)/injected lesions

(Ishihara K, et al: J Invest Dermatol 92: 326S, 1989 より引用)

ヌードマウス移植ヒト悪性黒色腫に対するインターフェ  
ロンβ蛋白局注の効果

<5x10<sup>4</sup>IU/回、隔日6回局注>



悪性黒色腫の遺伝子治療：臨床試験報告論文のまとめ（2003年2月現在）\*

筆頭報告者	国名	報告年	導入遺伝子	ベクター	投与経路	phase	対象患者数	有用性	安全性 (有害事象)	備考
1. Rosenberg	米国	1990	neomycin-resistance gene (黒色腫病巣のTILへ)	retrovirus	ex vivo で導入し て、静注	I	5例(次報で 10例)	末梢血と転移巣部に導 入TIL検出	問題なし	標識研究
2. Rosenberg	米国	1993	TNF(TILへ) TNF or IL-2 (黒色腫細 胞へ)	retrovirus	ex vivo(TILは静 注、黒色腫細胞は 皮下注)	I	TIL/TNF : 10 例、黒色腫細 胞/TNF : 3例、 黒色腫細胞 /IL-2 : 2例	TIL/TNF で1例に反応 有り。	問題なし	研究の中間報告
3. Nabel	米国	1993	HLA-B7	liposome	皮膚転移巣へ注入	I	5例	1例で注入転移巣と他 部位転移巣の消失	問題なし	
4. Nabel	米国	1996	HLA-B7	liposome	皮膚転移巣へ注入	I	10例	2例で注入転移巣の縮 小、1例で他部位の転 移巣の一部も縮小	問題なし	
5. Waddill	米国	1997	HLA-B7	liposome	CT ガイド下に 肺、縦隔、肝、副 腎などの転移巣へ 注入	I	10例	6例で25%以上の縮 小、うち1例で単発転 移巣がCRとなり、19 カ月持続。	問題なし(た だし、2例で 注入操作時に 気胸を生ず)。	Allovectin-7 製 剤 (Vical社)
6. Mackensen	ドイツ	1997	IL-2 (自己線維芽細胞 へ)	liposome	ex vivo で自己線 維が細胞に導入 し、放射線照射自 己黒色腫細胞とと みに皮下に接種	I	2例	CTLの誘導あり	問題なし	IL-2 導入線維芽細胞 +自己黒色種細胞を ワクチンとして使用
7. Stopeck	米国	1997	HLA-B7	liposome	皮膚転移巣へは直 接、肺・肝転移巣 などにはCTガイ ド下に注入	I	17例	7例で注入転移巣の縮 小。単発転移巣でCR 例あり。	問題なし	Allovectin-7 製 剤 (Vical社)

8. Abdel-Wahab	米国	1997	IFN- $\gamma$	retrovirus	ex vivo で導入し、放射線照射後、ワクチンとして注入	I	20例	予定通りのワクチン投与がなされた 13 例中 2例で腫瘍縮小あり。	問題なし	8例で血中 IgG 抗体の上昇がみられた。
9. Hersh & Stopeck	米国	1997	HLA-B7// $\beta$ 2 ミクログロブリン	liposome	転移巣内へ注入	I	15例	36%で注入転移巣の、19%で全身性の反応あり	問題なし	自験の4つの phase I トライアルのまとめ
10. Sun	ドイツ	1998	IL-12	ballistic gene transfer	ex vivo で自己黒色腫細胞に導入し、放射線照射後に皮下注	I	6例	1例で minor response (CIL や DTH の誘導例もみられた)	問題なし	ワクチンとして使用
11. Rochlitz	スイス	1998	IL-2(異種線維芽細胞へ)	?	腫瘍巣内へ CT あるいはエコーガイド下に注入	I	9例(黒色種を含む固形悪性腫瘍)	1例(軟部肉腫)で非局注転移巣の縮小、4例で進行が3-9カ月間止まる(内1例は黒色種)	問題なし(1例で一過性の熱発、2例で紅斑と痒み)	Vero-IL-2 cells (1回に $10^5 \sim 10^7$ 注入)
12. Soiffer	米国	1998	GM-CSF	retrovirus	ex vivo で自己黒色種細胞に導入し、放射線照射後に皮内・皮下注	I	33例に試み、21例が評価可能	16例中 11例で生検された転移巣にリンパ球浸潤。全例で DTH の誘導。PR 1例、mixed response 1例、3例で minor response	問題なし(注入部に紅斑・硬結。時に軽度の倦怠感)	ワクチンとして使用
13. Moller	ドイツ	1998	IL-7	ballistic gene transfer	ex vivo で自己黒色種細胞に導入し、放射線照射後に皮下注	I	10例中8例が評価可能	3例で CTL 上昇し、うち2例で minor response	問題なし	ワクチンとして使用。反応は PS のよい患者でみられた
14. Klatzmann	フランス	1998	herpes simplex-I thymidine kinase(HSV-1 TK)	retrovirus	HSV-1 TK 遺伝子含有 retrovirus を産生するマウス線維芽細胞を腫瘍巣内へ注入	I/II	8例	ガンシクロビル投与中は注入転移巣に縮小傾向がみられた。	問題なし(注入部の炎症)	7日後よりガンシクロビルを1-4日間投与。



15. Arienti	イタリア	1999	IL-4	retrovirus	IL-4 導入同種黒色腫細胞を放射線照射後に皮下注	I	12例	2例で mixed response, 1例で自己黒色種細胞への反応 (Melan-A/MART-1 ペプチド認識)	問題なし (一過性の発熱)	遺伝子導入同種黒色腫細胞を用いたワクチン療法
16. Galanis	米国	1999	IL-2	liposome	腫瘍巣内へ注入	I/II	52例 (黒色腫 18例、腎癌 17例、肉腫 17例)	評価可能黒色腫 16例中 1例で PR、3例で SD	1例で grade 3 の有害反応がみられた以外は問題なし	Leuvectin 製剤 (Vical 社)
17. Stewart	カナダ	1999	IL-2	adenovirus	皮下転移巣へ注入	I	23例 (黒色腫と乳癌)	24%の患者で局注病巣に不完全な縮小	問題なし	全例で1カ月後に抗 adenovirus 抗体出現
18. Schreiber	オーストリア	1999	IL-2	adenovirus	IL-2 導入自家黒色腫細胞を皮内・皮下注	I	15例	3例で腫瘍の縮小、5例で SD (CR や PR 例はなし)	インフルエンザ様症状が数例にみられた	抗 adenovirus 抗体の出現、増強が9例でみられた。黒色腫細胞への DTI が8例で、vitiligo が3例でみられた。
19. Nawrocki	ポーランド	2000	IL-6/sIL-6R (GMTV:genetically modified tumor vaccine)	retrovirus	ex vivo で自己・同種黒色腫細胞に導入し、放射線照射後に皮下注	I/II	100例以上	CR (12%)、PR(10%)、SD(32%)	一部の症例で発熱・倦怠感	第III相試験を予定
20. Osanto	オランダ	2000	IL-2	?	ex vivo で同種黒色腫細胞株に導入し、放射線照射後に皮下注	I/II	33例	3例で遠隔の転移巣に反応 (T 細胞浸潤、アポトーシス)、他の2例で皮下転移巣の CR/PR、7例で軟部組織転移巣の SD。	問題なし (一部で所属リンパ節腫大)	一部の症例で CTL 増強。1例で vitiligo
21. Fujii	米国	2000	IFN- $\gamma$	retrovirus	転移巣への局注	I	第1群 (n=9; 5日連日局注) 第2群 (n=8;	6コース群全例で局注病巣に PR/CR(3例); SD(5例); 1コース群	問題なし	抗黒色腫抗体価の上昇例で効果(+)の傾向

							同上 6 コー ス)	では1例にのみ反応。 非局注病巣の反応例も		
22. Kusumoto	米国	2001	CM-CSF	adenovirus	ex vivo で自己黒 色腫細胞に導入 し、放射線照射後 に皮内・皮下に接 種	I	9例	1例で肺転移縮小	問題なし	CIL 上昇例あり
23. Kang	韓国	2001	IL-12	retrovirus	ex vivo で自己線 維芽細胞に導入 し、腫瘍結節周囲 に注入	I	9例（黒色腫 2例、乳癌5 例など）	4例で注入部の病変の 一過性の縮小、1例の 黒色腫で非注入病巣の 縮小	問題なし	
24. Stopeck	米国	2001	HLA-B7/beta2- microglobulin	liposome	転移巣へ局注	II	52例	18%の症例で注入転移 巣反応あり (1CR, 3PR, 胸) 5 minor response)、 overall response は2例 (PR)、9例でSD	問題なし (気	Allovectin-7 製剤
25. Mahvi	米国	2002	CM-CSF	particle- mediated gene transfer	ex vivo で自己黒 色腫細胞に導入 し、放射線照射後 に皮内注	I	16例	1例で一過性のPR	問題なし	

\*CR: complete response, CIL: cytotoxic T cell, DTH: delayed type hypersensitivity reaction, IFN: interferon, IL: interleukin, PR: partial response, PS: performance status, SD: stable disease, TIL: tumor infiltrating lymphocyte, TNF: tumor necrosis factor