

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書
 イホスファミド
 悪性リンパ腫

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：イホスファミド	
	販売名：注射用イホマイド 1g	
	会社名：塩野義製薬株式会社	
要望者名	小児血液学会、小児がん学会	
要望内容	効能・効果	小児悪性リンパ腫
	用法・用量	小児悪性リンパ腫 (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして1日 800mg/m ² ~1.8g/m ² (体表面積) を5日間連日点滴静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3~4週間ごとに反復投与する。 なお、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。 (2) 総投与量はイホスファミドとして、全治療コース 80g/m ² 以下とする。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容(剤形追加等)	
備考	<p>開発要請は、「小児悪性リンパ腫」に対して行われているが、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、医療上の必要性に係る基準への該当性に関する専門作業班（WG）の評価報告書に記載されたとおり、『疾患の概念としては、「小児悪性リンパ腫」や「成人悪性リンパ腫」という分類はないため、最終的な申請効能・効果の設定を「悪性リンパ腫」とすることについて、検討する必要があると考える。』と判断しており、本報告書では、当該対象患者及び使用方法における有効性及び安全性について検討を行った（詳細は「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」及び「8. (1) 効能・効果について」の項参照）。</p>	

2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾病の重篤性

本疾患は悪性腫瘍であることから、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当する。

2) 医療上の有用性

国内外の教科書及び診療ガイドライン等の記載内容を確認したところ、イホスファミド（以下、「本薬」）は小児及び成人の悪性リンパ腫患者に対する治療において、他の抗悪性腫瘍剤との併用で使用される薬剤の一つとして推奨されていることから、「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられている」に該当する。

3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

(1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	本薬は既承認抗悪性腫瘍薬との併用で、胚細胞性精巣腫瘍の三次治療の化学療法に適応される。 使用に際しては、出血性膀胱炎の発現抑制目的でメスナを併用する。
用法・用量	本薬は 1.2g/m ² /日を 5 日間連続で静脈内に投与する。治療は 3 週間隔で繰り返すか、又は血液毒性からの回復（血小板数 100,000/μL 以上、白血球 4,000/μL 以上）を待ってから行う。 本薬投与時は、経口的にあるいは静脈内に水分を少なくとも 1 日あたり 2L は投与すること。メスナを出血性膀胱炎の発現抑制目的で使用すること。 本薬は少なくとも 30 分以上かけてゆっくり静脈内投与すること。 肝臓、腎臓の両方又はいずれか一方に障害のある少数の患者に本薬が投与されているが、当該患者での最適量を決定する試験は実施されていない。
承認年月（又は米国における開発の有無）	悪性リンパ腫の効能・効果については、承認されていない。〔開発計画なし〕（2010 年 11 月 10 日現在）
備考	
2) 英国	
効能・効果	本薬は細胞傷害性の薬剤で悪性腫瘍の治療に使用する。幅広い悪性腫瘍に対し単独投与で有効性を示す。本薬は他の細胞傷害性の薬剤、放射線又は手術と併用して使用する。
用法・用量	アルキル化剤で起こり得る尿路上皮毒性の発現を抑制するためにメスナを併用投与せずに本薬を使用するべきではない。

	<p>投与量、投与経路、投与間隔は腫瘍の種類、臨床病期、患者の一般状態、他の化学療法あるいは放射線療法との併用の有無により決定する。多くの適応症で用いられる用法・用量は以下のとおり。</p> <p>【一般的な用法・用量】</p> <p>a) 8～12g/m²を3～5日で均等分割し、2～4週間隔で静脈内投与する。</p> <p>b) 5～6g/m² (最大 10g) を24時間持続静脈内投与する。投与間隔は3～4週間。</p> <p>【小児】</p> <p>投与量、投与経路、投与間隔は腫瘍の種類、臨床病期、患者の一般状態、他の化学療法あるいは放射線療法との併用の有無により決定する。</p> <p>a) 5g/m²を24時間持続静脈内投与</p> <p>b) 9g/m²を5日で均等分割し、投与</p> <p>c) 9g/m²を72時間持続静脈内投与</p> <p>いずれも投与間隔は3週間</p>
承認年月 (または英国における開発の有無)	悪性リンパ腫の効能・効果については、承認されていない。〔開発計画なし〕(2010年11月10日現在)
備考	
3) 独国	
効能・効果	<p>精巣腫瘍 (Ⅱ～Ⅳ期、併用化学療法)、乳癌 (緩和)、非小細胞性気管支癌 (手術不能又は転移)、小細胞性気管支癌 (併用化学療法)、軟部肉腫 (骨肉腫及び横紋筋肉腫を含む、標準療法の無効後)、ユーイング肉腫 (併用化学療法、一次療法の無効後)、<u>非ホジキンリンパ腫 (併用化学療法、高度悪性及び再発腫瘍の場合)</u></p> <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>用量</p> <p>用量は患者ごとの要件により決定する。成人患者を対象に単独投与を行う場合、分割投与が一般的である。通常、分割投与 (注入量により30分～2時間) は、1.2～2.4g/m² (最大 60 mg/kg) の5日間連日静脈内投与により実施する。本薬は24時間持続静脈内投与による高用量単回投与も可能である。標準的な用量は5 g/m² (125mg/kg) であり、1コースあたり8g/m² (200mg/kg) を超えてはならない。高用量単回投与では、より重度の血液系、腎・泌尿器系並びに中枢神経系の毒性が発現する可能性がある。</p> <p>本薬の濃度は4%を超えないよう調製すること。他の抗悪性腫瘍剤の場合と同様に、本薬の投与に際しては化学療法の各コース前およびコ</p>

ース間に血球数の確認が必要であり、血球数の計測結果により用量調整が必要となる場合がある。

注意：

骨髄抑制の場合の減量ガイドライン

白血球数 (μL)	血小板数 (μL)	
>4,000	>100,000	予定用量の 100%
2,500~4,000	50,000~100,000	予定用量の 50%
<2,500	<50,000	正常値を回復するまでの延期、あるいは患者ごとの決定

他の抗悪性腫瘍剤との併用化学療法として使用する場合は、用量をそれぞれの治療レジメンにより調整すること。その他骨髄毒性のある薬剤との併用化学療法においても、適宜用量を調整する必要がある。

用法及び投与期間

本薬は、必ず癌専門医により処方されること。治療コースは、3~4 週間隔の反復投与とすることができる。投与間隔は、血球数および副作用または随伴症状からの回復などの要因を考慮し決定する。

注意：

血球数、腎機能、尿路状態及び尿沈渣を一定の間隔で確認すること。本薬の中樞神経系への副作用を考慮し、その発現前に制吐剤を投与すること。発熱又は白血球減少症がみられる場合、抗生物質又は抗真菌薬を予防的に投与すること。利尿は十分に行う必要がある。また、口腔衛生状態にも注意を払うこと。

本薬を長期間使用する場合には、十分な利尿、及び腎機能の定期的検査が必要であり、小児患者では特にその必要性が高い。腎症が発生した場合に投与を継続すると非可逆的な腎損傷が予測される。したがって、慎重にリスク-ベネフィット比を評価する必要がある。片側腎摘出術を受けた患者、腎機能障害のある患者、腎毒性のある薬剤（シスプラチンなど）の投与歴のある患者には、特に注意を払う必要がある。これらの患者では、骨髄毒性、腎毒性、及び神経毒性の頻度と程度が高くなる場合がある。

本薬の取り扱いに際しては、抗悪性腫瘍剤の取扱いに関する確立された安全性管理規制を遵守すること（例、M 620 Note for Guidance on Safe

	<p>Handling of Cytotoxic Anticancer Drugs、the German Health Care & Welfare Services Professional Association [BGW] 発行)。</p> <p>静脈内投与 (投与時間約 30～120 分) に際しては、本薬 2g を 0.9% 塩化ナトリウム液 250 mL で希釈する。1～2 時間かけて長時間投与する際は、本薬を 0.9% 塩化ナトリウム液 500mL で希釈することが推奨される。高用量 (例、5 g/m²) を 24 時間持続静脈内投与する際は、本薬を 3L の 0.9% 塩化ナトリウム液で希釈すること。</p> <p>特別な注意： 本薬にはアルキル化作用があるため、変異原性の特性がある。また、発癌物質である可能性があるため、皮膚および粘膜への接触を避けること。</p>
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	承認 (1976 年)
備考	
4) 仏国	
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> - 小児及び成人における軟組織肉腫及び骨原発性肉腫 - <u>非ホジキンリンパ腫</u> - 再発性卵巣癌 - 気管支小細胞癌及び非小細胞癌 - <u>ホジキンリンパ腫及び精巣癌の再発</u> - 転移性子宮頸管癌 - 転移性乳癌 - 再発性又は転移性耳鼻咽喉癌 - 急性リンパ芽球性白血病の再発 <p style="text-align: right;">注) 要望内容に係る部分は下線</p>
用法・用量	<p>イホスファミドの用量は適応症によって決まる (腫瘍のタイプ及び部位、初期療法又は維持療法)。用量は個々に決定し、患者の臨床状態及び血液学的状態を考慮しなければならない (警告/使用上の注意参照)。</p> <p>イホスファミドは一般に 1.5～3g/m²/日の平均投与量で他の抗悪性腫瘍剤と併用され、3～5 日の短いサイクルが 3～4 週間隔で反復投与される。総投与量は 5～10g/m²/サイクルである。</p> <p>24 時間持続点滴静脈投与では推奨用量は最大 5～8g/m²/日であり、3～</p>

	<p>4 週間隔で投与する。</p> <p>イホスファミドを 5 日間にわたって点滴静注しなければならない場合、最大耐量は 3.2g/m²/日である。</p> <p>イホスファミドの膀胱毒性を考慮し、発現抑制剤（Uromitexan）の全身投与と併用することが望ましい。</p> <p>Uromitexan の通常用量はイホスファミドの 1 日量の 100%以上。十分な水分摂取を必要とする。シスプラチンをイホスファミドと併用する場合、尿中排泄量の増加を補うため Uromitexan を増量する必要がある。</p>
承認年月（または外国における開発の有無）	承認（1976 年 12 月）
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

【海外における報告】

（1）小児

1) Improved Treatment Results in Childhood B-Cell Neoplasms With Tailored Intensification of Therapy: A Report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 1999; 10: 3294-306¹⁾

18 歳以下の非ホジキンリンパ腫（以下、「NHL」）及び B 細胞性急性リンパ性白血病（以下、「B-ALL」）患者（682 例）を対象に、NHL-BFM90 療法による、病期ごとの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化試験がオーストリア、ドイツ、スイスで実施された。

用法・用量は下記に示す内容にて、prephase の治療を 5 日間実施した後、完全切除された患者（R1 群）に対して CourseA と CourseB を交互に各 1 サイクル（各 course を 1 サイクルとする）、未切除又は不完全切除の患者で腹部外病変のみ、又は腹部病変があり脱水素酵素（以下、「LDH」）500U/L 以下の患者（R2 群）に対して CourseAA と CourseBB を交互に各 2 サイクル、未切除又は不完全切除の患者で腹部病変があり LDH 500U/L 以上の患者あるいは

骨髄浸潤、中枢浸潤又は多発性骨転移のあるすべての患者（R3 群）に対して CourseAA と CourseBB を交互に各 3 サイクル繰り返すこととされた。なお、2 サイクルの治療を行っても、反応不良の患者に対しては CourseCC を行い、その結果完全寛解（以下、「CR」）又は腫瘍壊死を認めた患者には CourseAA、CourseBB、及び CourseCC を順に各 1 サイクル行うこと、腫瘍が残存している患者には自家骨髄移植を行うこととされた。

各サイクルの投与間隔は最低 14 日間とされた。

Prephase

プレドニゾン	30mg/m ² を 1～5 日目に経口又は静脈内投与
シクロホスファミド	200mg/m ² を 1～5 日目に静脈内投与
IT*	1 日目に髄腔内投与

• Course A

デキサメタゾン	10mg/m ² を 1～5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート	500mg/m ² を 1 日目に静脈内投与
本薬	800mg/m ² を 1～5 日目に静脈内投与
シタラビン	150mg/m ² を 1 日 2 回、4 及び 5 日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を 4 及び 5 日目に静脈内投与
IT*	1 日目に髄腔内投与

• Course B

デキサメタゾン	10mg/m ² を 1～5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート	500mg/m ² を 1 日目に静脈内投与
シクロホスファミド	200mg/m ² を 1～5 日目に静脈内投与
ドキシソルビシン	25mg/m ² を 4 及び 5 日目に静脈内投与
IT*	1 日目に髄腔内投与

• Course AA

デキサメタゾン	10mg/m ² を 1～5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート	5g/m ² を 1 日目に静脈内投与
本薬	800mg/m ² を 1～5 日目に静脈内投与
シタラビン	150mg/m ² を 1 日 2 回、4 及び 5 日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を 4 及び 5 日目に静脈内投与
ビンクリスチン	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与
IT**	1 日目に髄腔内投与

• Course BB

デキサメタゾン	10mg/m ² を 1～5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート	5g/m ² を 1 日目に静脈内投与
シクロホスファミド	200mg/m ² を 1～5 日目に静脈内投与
ドキシソルビシン	25mg/m ² を 4 及び 5 日目に静脈内投与
ビンクリスチン	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与
IT**	1 日目に髄腔内投与

• Course CC

デキサメタゾン	20mg/m ² を 1～5 日目に経口又は静脈内投与
ビンデシン	3mg/m ² を 1 日目に静脈内投与
シタラビン	2g/m ² を 1 日 2 回、1 及び 2 日目に静脈内投与
エトポシド	150mg/m ² を 3、4 及び 5 日目に静脈内投与
IT*	1 日目に髄腔内投与

IT : Intrathecal injection 髄腔内投与

IT* : メトトレキサート 12mg、シタラビン 30mg、プレドニゾン 10mg

IT** : メトトレキサート 6mg、シタラビン 15mg、プレドニゾン 5mg

B細胞性 NHL（以下、「B-NHL」）及び B-ALL の 413 例に対する有効性について、主要評価項目である event-free survival（以下、「EFS」）について、6 年 EFS 率（±標準誤差）は全群で $89 \pm 2\%$ であり、その内訳は R1 群で 100%、R2 群で $96 \pm 2\%$ 、R3 群で $78 \pm 3\%$ であった。

安全性について、CourseA、B、AA、BB、及び CC 施行後の Grade2 以上の粘膜障害はそれぞれ 12%、19%、47%、48% 及び 13%、発熱は 7%、12%、7%、37%、31% 及び 24% であった。リスク群毎の早期死亡、増悪、腫瘍に関連しない死亡及び二次癌は R1 群（71 例）では全て 0 例、R2 群（167 例）ではそれぞれ 0 例、2 例、3 例及び 1 例、R3 群（175 例）では 3 例、25 例、8 例及び 1 例であった。

2) The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. Blood 2005; 105: 948-58²⁾

18 歳以下の B 細胞性腫瘍患者（505 例）を対象に、NHL-BFM95 療法による、病期ごとのメトトレキサートの投与時間の違いによる（4 時間又は 24 時間；以下、「MTX-4h 投与群」又は「MTX-24h 投与群」）有効性及び安全性を比較検討することを目的とした無作為化比較試験がオーストリア、ドイツ、スイスで実施された。

用法・用量は下記に示す内容にて、Stage 1 又は 2 で完全切除された患者（R1 群）に対して CourseA と CourseB を順に各 1 サイクル（各 course を 1 サイクルとする）、prephase の治療を 5 日間実施した後、Stage1 又は 2 で腫瘍切除されていない患者及び Stage 3 で LDH 500U/L 未満の患者（R2 群）に対して、CourseA と CourseB を交互に各 2 サイクル、Stage 3 で LDH 500 以上 1000U/L 未満及び Stage 4 又は B-ALL で LDH 1000U/L 未満かつ中枢浸潤のない患者（R3 群）に対して CourseAA、BB、CC、AA、BB の順に 5 サイクル、Stage 3、4 又は B-ALL で LDH 1000U/L 以上又は中枢浸潤のある患者（R4 群）に対して CourseAA、BB、CC、AA、BB、CC の順に 6 サイクル行うこととされた。なお、R3 及び R4 群では 5 サイクルの治療を行っても、腫瘍が残存している患者に対しては腫瘍切除を行い、腫瘍が残存している患者には自家骨髄移植が実施された。なお、次サイクルの開始時には血小板数 $50 \times 10^9/L$ 、好中球数 $0.5 \times 10^9/L$ 以上に回復していることとされた。

Prephase

デキサメタゾン	5mg/m ² を 1 及び 2 日目に、10 mg/m ² を 3～5 日目に経口又は静脈内投与
シクロホスファミド	200mg/m ² を 1 及び 2 日目に静脈内投与
IT*	1 日目に髄腔内投与

• Course A

デキサメタゾン	10mg/m ² を 1～5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート	1g/m ² を 1 日目に静脈内投与
本薬	800mg/m ² を 1～5 日目に静脈内投与
シタラビン	150mg/m ² を 1 日 2 回、4 及び 5 日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を 4 及び 5 日目に静脈内投与
ビンクリスチン	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与

IT*	1 日目に髄腔内投与
• Course B	
デキサメタゾン	10mg/m ² を 1～5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート	1g/m ² を 1 日目に静脈内投与
シクロホスファミド	200mg/m ² を 1～5 日目に静脈内投与
ドキシソルビシン	25mg/m ² を 4 及び 5 日目に静脈内投与
ビンクリスチン	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与
IT*	1 日目に髄腔内投与
• Course AA	
デキサメタゾン	10mg/m ² を 1～5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート	5g/m ² を 1 日目に静脈内投与
本薬	800mg/m ² を 1～5 日目に静脈内投与
シタラビン	150mg/m ² を 1 日 2 回、4 及び 5 日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を 4 及び 5 日目に静脈内投与
ビンクリスチン	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与
IT**	1 日目に髄腔内投与
• Course BB	
デキサメタゾン	10mg/m ² を 1～5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート	5g/m ² を 1 日目に静脈内投与
シクロホスファミド	200mg/m ² を 1～5 日目に静脈内投与
ドキシソルビシン	25mg/m ² を 4 及び 5 日目に静脈内投与
ビンクリスチン	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与
IT**	1 日目に髄腔内投与
• Course CC	
デキサメタゾン	20mg/m ² を 1～5 日目に経口又は静脈内投与
ビンデシン	3mg/m ² を 1 日目に静脈内投与
シタラビン	3g/m ² を 1 日 2 回、1 及び 2 日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を 1 日 2 回 3、4 日目及び 1 日 1 回 5 日目に静脈内投与
IT*	1 日目に髄腔内投与
IT* : メトトレキサート 12mg、シタラビン 30mg、プレドニゾロン 10mg	
IT** : メトトレキサート 6mg、シタラビン 15mg、プレドニゾロン 5mg	
<p>有効性について、3 年 EFS 率 (±標準誤差) は全群で 89 ± 1% であり、内訳は R1 群 (48 例) 94± 4%、R2 群 (233 例) 94± 2%、R3 群 (82 例) 85± 4%、R4 群 (142 例) 81±3% であった。MTX-4h 及び MTX-24h 投与群における failure-free survival (以下、FFS) 率 (±標準誤差) は、それぞれ全群で 88±2% (180 例) 及び 95±2% (184 例) であり、内訳は R1 群では 95±5% (21 例) 及び 100% (19 例)、R2 群では 95±2% (93 例) 及び 96±2% (96 例)、R3+R4 群では 77±5% (66 例) 及び 93±3% (69 例) であった。</p> <p>安全性について、有害事象に関連した死亡は MTX-4h 投与群で 4 例、MTX-24h 投与群で 3 例認められた。Grade 3 又は 4 の粘膜炎の発現率は、MTX-4h での治療が全ての群 (R1～R4 群) で低かった。これ以外には、ヘモグロビン減少、赤血球減少症、血小板減少症等がみられたが、リスク群間、MTX-4h 投与群と MTX-24h 投与群間で大きな差異は認めなかった。</p>	
3) Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children	

and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL group. J Clin Oncol 2009; 27: 897-903³⁾

22歳未満の未分化大細胞リンパ腫（以下、「ALCL」）患者（352例）を対象に、NHL-BFM90に準じた多剤併用療法についてメトトレキサートの髄腔内投与の有無による有効性及び安全性を比較検討することを目的とした無作為化比較試験が国内外で実施された（ALCL-99）。

用法・用量は、下記に示す内容にて、prephaseの治療を5日間実施した後、CourseAとCourseBを21日間隔で交互に6サイクル（各courseを1サイクルとする。）繰り返すこととされた。なお、メトトレキサートの用法・用量によって、メトトレキサート 1g/m²を24時間持続静脈内投与及びメトトレキサート 12mg、シタラビン 30mg並びにプレドニゾロン 10mgを髄腔内投与する群（MTX 1群）、及び髄腔内投与は行わず、メトトレキサート 3g/m²を3時間点滴静脈内投与する群（MTX 3群）に無作為化された。

• Prephase

デキサメタゾン 5mg/m²を1及び2日目に、10 mg/m²を3～5日目に静脈内投与
シクロホスファミド 200mg/m²を1及び2日目に静脈内投与

• Course A

デキサメタゾン 10mg/m²を1～5日目に静脈内投与
メトトレキサート 1日目に投与（用法・用量はMTX1群又はMTX3群）
本薬 800mg/m²を1～5日目に静脈内投与
シタラビン 150mg/m²を1日2回、4及び5日目に静脈内投与
エトポシド 100mg/m²を4及び5日目に静脈内投与

• Course B

デキサメタゾン 10mg/m²を1～5日目に静脈内投与
メトトレキサート 1日目に投与（用法・用量はMTX1群又はMTX3群）
シクロホスファミド 200mg/m²を1～5日目に静脈内投与
ドキシソルビシン 25mg/m²を4及び5日目に静脈内投与

有効性について、主要評価項目であるEFSについて、2年EFS率はMTX 1群（175例）及びMTX 3群（177例）でそれぞれ73.7%及び74.5%であった。また、CR率は89%及び87%、2年生存率は90.1%及び94.9%であった。

安全性について、2050サイクル治療後のMTX 1群とMTX 3群で発現した有害事象は、下表のとおりであった。

投与群	MTX 1 群 (n=1025) 例数 (%)	MTX 3 群 (n=1025) 例数 (%)	P 値*
有害事象			
全体	997 (97)	941 (92)	0.002
重篤な有害事象	846 (83)	701 (68)	<.0001
Grade4 の血液毒性	812 (78)	655 (64)	<.0001
好中球減少症	794 (78)	639 (62)	<.0001
貧血	83 (8)	50 (5)	0.06
血小板減少症	216 (21)	123 (12)	<.0001
感染症			
Grade 3 又は 4	60 (6)	50 (5)	0.32
全体	508 (50)	331 (32)	<.0001
Grade3 又は 4 のその他の事象	326 (32)	168 (16)	<.0001
口内炎	210 (21)	59 (6)	<.0001
肝毒性	128 (13)	97 (10)	0.06

その他	73 (7)	66 (5)	0.13
*サイクル数 (1~6 サイクルのいずれか)、ビンブラスチンの有無、コースの種類及び国を変量効果とした混合効果モデル			
4) Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE), an effective salvaging therapy for recurrent malignant non-Hodgkin lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group phase II study. Med Pediatr Oncol 1999; 32:225-6 ⁴⁾			
再発性の NHL (2~20 歳、21 例) を対象に、救援療法としての ICE 療法の有効性及び安全性を検討した。			
ICE 療法の用法・用量は下記に示す内容にて、1 サイクルを 3~4 週間とし、1~6 サイクル繰り返された。			
本薬 カルボプラチン エトポシド	1.5g/m ² を 1~3 日目に静脈内投与 635mg/m ² を 3 日目に静脈内投与 100mg/m ² を 1~3 日目に静脈内投与		
有効性について、ほとんどの患者で、1~2 サイクルの ICE 療法後に反応がみとめられ、奏効率は 71%、CR 率 43%、部分寛解 (以下、「PR」) 率 28% であった。			
安全性について、骨髄抑制が用量制限毒性 (以下、「DLT」) であり、500/μL 未満の好中球数減少 16 例 (76%)、2.5 万/μL 未満の血小板数減少 12 例 (59%)、6.5g/dL 未満のヘモグロビン減少 1 例 (5%) に認められ、入院を要する発熱及び好中球減少症や、抗生剤の静脈内投与は多く認められた。3 例で敗血症を認めたが、いずれも非致死性であった。顕微鏡的血尿が 2 例に認められたが、腎臓のファンコニー様症候群は認められなかった。			
5) A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2009; 52: 177-81 ⁵⁾			
再発又は難治性の B-NHL 及び成熟 B-ALL (5~20 歳、21 例) を対象に、救援療法としての R-ICE 療法の有効性及び安全性を検討した。			
R-ICE 療法の用法・用量は下記に示す内容にて、1 サイクルを 28 日間とし、1~3 サイクル繰り返された。			
本薬 カルボプラチン エトポシド リツキシマブ IT	3g/m ² を 3~5 日目に静脈内投与 635mg/m ² を 3 日目に静脈内投与 100mg/m ² を 3~5 日目に静脈内投与 375 mg/m ² を 1 及び 3 日目に静脈内投与 (3 サイクル目は 1 日目のみ) 年齢、病期に応じて髄腔内投与*		
*メトトレキサート及びシタラビンをそれぞれ 0~1 歳 : 8mg 及び 16mg、2 歳 : 10mg 及び 20mg、3~9 歳 : 12mg 及び 24mg、10 歳以上 : 15mg 及び 30mg を、中枢病変のある患者及び中枢病変の既往のある患者では 1 及び 2 サイクルの 3 及び 10 及び 17 日目に、中枢病変のない大細胞性リンパ腫の患者			

では1サイクルの3日目のみ、中枢病変のないバーキットリンパ腫（以下、「BL」）及びB-ALLの患者では各サイクルの3日目に髄腔内投与

有効性について、奏効率は60% [95%CI : 39, 81%] (12/20例)、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（以下、「DLBCL」）では50% (3/6例、全例CR)、BL及びB-ALLでは64% (9/14例、CR4例、PR5例)であった。

安全性について、全41治療サイクルで重度の骨髄抑制はほとんどで認められたが可逆性であった。1例が造血回復遅延のために、次コース開始までに基準より2週間以上の遅延を認めた。感染症も多くみられたが、管理可能であり、感染症による死亡例はなかった。リツキシマブ（遺伝子組替え）（以下、「リツキシマブ」）によるGrade2~4のアレルギー反応が6件/41サイクルで認められたが、アレルギーに対する前投薬を実施した全例で継続投与可能であった。

(2) 成人

1) Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 2003; 14: 5-10⁶⁾

再発又は初回治療不応性のNHL（14~71歳、222例）に対するICE療法、及び並びに再発又は難治性のDLBCLに対するR-ICE療法（31例）の有効性及び安全性を検討した。

用法・用量は下記に示す内容にて、2週間隔で繰り返すこととされた。

ICE

本薬	5g/m ² を2日目に静脈内投与
カルボプラチン	AUC5 (5×[25+クレアチニンクリアランス(以下、「CrCl」)]、上限800mg)を2日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を1~3日目に静脈内投与

R-ICE

本薬	5g/m ² を4日目に静脈内投与
カルボプラチン	AUC5 (5×[25+CrCl]、上限800mg)を4日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を3~5日目に静脈内投与
リツキシマブ	375mg/m ² を最初のサイクルの2日目及び各サイクルの1日目に静脈内投与

有効性について、奏効率71.6%、CR率28.4%（63例）であった。5年PFS率は29.2%及び全生存率は38.4%であった。

安全性について、ICE療法は86%の患者で少なくとも 2.0×10^6 cells/kgのCD34陽性細胞を回収することができ、造血幹細胞移植が不可能となるような治療関連毒性の発生率も低かった。

2) Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004; 103: 3684-3688⁷⁾

再発又は標準的なアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を用いたレジメンに治療抵抗性のDLBCL（18~72歳、37例）を対象に、R-ICE療法の有効性及び安全性を検討した。

R-ICE 療法の用法・用量は下記に示す内容にて、2 週間を 1 サイクルとして、3 サイクル行うこととされた。

本薬	5g/m ² を 4 日目に静脈内投与*
カルボプラチン	AUC5 (5×[25+ClCr]、上限 800mg) を 4 日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を 3～5 日目に静脈内投与
リツキシマブ	375 mg/m ² を最初のサイクル開始前 48 時間及び各サイクルの 1 日目に静脈内投与

有効性について、CR 率は 53% (19 例)、奏効率は 78%であった。

安全性について、実施された全 106 サイクルのうち Grade 3 又は 4 の非血液学的有害事象の割合は、発熱性好中球減少 7.5%、感染症 3.8%、心筋梗塞、深部静脈血栓症・肺梗塞、出血性膀胱炎、嘔気・嘔吐各 1.9%、失神、原因不明の発熱各 0.9%であった。R-ICE 療法施行後に自家造血幹細胞移植の実施が不可能になった患者は認められなかった。

3) Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. J Clin Oncol 1996; 14: 925-34⁸⁾

成人及び小児の NHL (non-cleaved-cell lymphoma) (小児 54 例、成人 59 例) を対象に、Protocol77-04 と Protocol89-C-41 (CODOX-M/IVAC) の有効性と安全性を比較検討した。

用法・用量は下記に示す内容にて、Protocol77-04 は 15 サイクル、Protocol89-C-41 は交互に 4 サイクル繰り返すこととされた。

Protocol 77-04

シクロホスファミド	1200mg/m ² を 1 日目に静脈内投与*
ドキソルビシン	40mg/m ² を 1 日目に静脈内投与*
ビンクリスチン	1.4mg/m ² (最大量 2mg) 1 日目に静脈内投与*
プレドニゾン	40mg/m ² を 1～5 日目に経口又は静脈内投与
メトトレキサート	300mg/m ² (最初の 1 時間) 及び 60mg/m ² (続く 41 時間) を 10 日目に静脈内投与**
IT	6 サイクル目まで髄腔内投与を併用***

*1 サイクル目はエンドキサンのみ投与

**6 サイクル目までは 10 日目に投与、その後のサイクルは 14 日目に投与

*** : 1 サイクル目はシタラビン 30mg/m²を 1～3 及び 7 日目に、メトトレキサート 12.5mg/m²を 10 日目に髄腔内投与、2～3 サイクル目はシタラビン 45mg/m²を 1～2 日目に、メトトレキサート 12.5mg/m²を 3 及び 10 日目に髄腔内投与、4～6 サイクル目はシタラビン 45mg/m²を 1 日目に、メトトレキサート 12.5mg/m²を 10 日目に髄腔内投与

Protocol89-C-41

サイクル A (CODOX-M)

シクロホスファミド	800mg/m ² を 1 日目及び 200mg/m ² を 2～5 日目に静脈内投与
ドキソルビシン	40mg/m ² を 1 日目に静脈内投与
ビンクリスチン	1.5mg/m ² を 1、8 及び 15 日目に静脈内投与*
メトトレキサート	1200mg/m ² (最初の 1 時間) 及び 240 mg/m ² (続く 23 時間) を 10 日目に

	静脈内投与
シタラビン IT	70mg を 1 及び 3 日目に髄腔内投与
メトトレキサート IT	12mg を 15 日目に髄腔内投与
*1 サイクル目は 1 及び 8 日目に投与	

サイクル B (IVAC)

本薬	1.5g/m ² を 1～5 日目に静脈内投与
エトポシド	60mg/m ² を 1～5 日目に静脈内投与
シタラビン	2g/m ² を 12 時間毎に 1 及び 2 日目に静脈内投与 (計 4 回)
メトトレキサート IT	12mg を 5 日目に髄腔内投与

有効性について主要評価項目である EFS について、2 年 EFS は Protocol77-04 及び Protocol89-C-41 においてそれぞれ 56%及び 92%であった。

Protocol89-C-41 の安全性について、サイクル A 及びサイクル B においてそれぞれ、500/ μ L 未満の好中球数減少が 97.7%及び 100%、2.5 万未満/mL の血小板数減少が 46.4%及び 88.7%、感染が 46.6%、54.5%に認められた。22.1%に敗血症が認められ、Grade 3 又は 4 の口内炎はサイクル A で 58%に認められたが、サイクル B では認められなかった。肝障害、腎障害は軽度であった。41 例中 11 例に痛みを伴い機能障害を来す神経障害、3 例に痛みを伴わない運動機能減弱、12 例に軽度から中等度の神経障害が認められた。サイクル B 施行後に 2 例で痙攣発作が認められた。

4) Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2007; 92: 35-41⁹⁾

再発又は難治性のホジキンリンパ腫 (以下、「HL」) の患者 (91 例) を対象に、IGEV 療法の有効性、安全性及び幹細胞動員効果を検討した。

IGEV 療法の用法・用量は下記に示す内容にて、3 週間を 1 サイクルとして、4 サイクル行うこととされた。

本薬	2g/m ² を 1～4 日目に静脈内投与
ゲムシタビン	800mg/m ² を 1 及び 4 日目に静脈内投与
ビノレルビン	20mg/m ² を 1 日目に静脈内投与
プレドニゾロン	100mg を 1～4 日目に静脈内投与

有効性について、CR率 53.8%、PR率 27.5%で、 3×10^6 cells/kg以上の CD34 陽性細胞の動員を 79 例中 78 例 (98.7%) で達成した。

安全性について、治療関連死亡は認められなかった。全 313 サイクル中、Grade 3 及び 4 の有害事象の割合は、それぞれ好中球減少症 22.7%及び 5.7%、血小板減少症 15.3%及び 4.8%、貧血 16.6%及び 1.6%、粘膜障害 1.9%及び 0.3%、嘔気・嘔吐 3.2%及び 0%、膀胱炎 0.3%及び 0%であった。

5) Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. J Clin Oncol 1995; 13: 1734-1741¹⁰⁾

再発性の NHL (92 例) を対象に、MINE 療法と ESHAP 療法の有効性及び安全性を検討した。

用法・用量は下記に示す内容にて、3 週間隔で、MINE 療法を最大 6 コース施行後に、ESHAP 療法を CR の患者では 3 コース、PR 又は反応なしの患者では最大 6 コース行うこととされた。

MINE 療法

メスナ	4g/m ² を 3 分割して 1～3 日目に静脈内投与
本薬	4g/m ² を 3 分割して 1～3 日目に静脈内投与
ミトキサントロン	8mg/m ² を 1 日目に静脈内投与
エトポシド	65mg/m ² を 1～3 日目に静脈内投与

ESHAP 療法

エトポシド	60mg/m ² を 1～4 日目に静脈内投与
メチルプレドニゾロン	500mg/m ² を 1～4 日目に静脈内投与
シスプラチン	25mg/m ² /日を 1～4 日目に持続静脈内投与
シタラビン	2g/m ² を 5 日目に静脈内投与

有効性について、奏効率は 69%、CR 率 48%であり、生存期間の中央値は 24 カ月、treatment failure までの期間の中央値は 12 カ月であった。

安全性について、好中球減少症が最も多い血液学的有害事象であり、重篤な合併症は、好中球数減少による感染症で、2 例が好中球数減少による敗血症で死亡した。7 例で心臓超音波検査による左室駆出率の減少を認め、1 例はうっ血性心不全の症状を伴った。腎不全や血尿は認められなかった。

以上の公表文献に加えて、悪性リンパ腫に対して、本薬を含む治療レジメンを用いた臨床試験等が複数報告されており、本薬を含む治療レジメンの有用性が示唆されている。

当該公表文献で用いられた本薬を含む治療レジメン及び本薬の用法・用量は、下表のとおりであり、本薬の投与量は、主として 800mg～3g/m²で、3～5 日間投与されていたが、4 又は 5g/m²の 1 日間投与の報告もあった。なお、投与間隔は概ね 3～4 週間隔であった。

小児

本薬を含むレジメン	文献	本薬の用法・用量
ICE	J Ped Hematol Oncol 1995; 17: 265-9 ¹¹⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、3 日間、3～4 週間隔
	J Ped Hematol Oncol 2001; 23: 30-38 ¹²⁾	1.8g/m ² 静脈内投与、5 日間、12 サイクルまで
MIED	Ann Oncol 2010; 10: 1093 ¹³⁾	2g/m ² 静脈内投与、3 日間、1～4 サイクル
IEP/ABVD/COPP	J Clin Oncol 2005; 23: 6181-9 ¹⁴⁾	2g/m ² 静脈内投与、5 日間、2～3 サイクル
Ifosfamide and vinorelbine	Br J Haematol 1998; 103: 533-5 ¹⁵⁾	3g/m ² 静脈内投与、4 日間、3 週間隔

成人

本薬を含むレジメン	文献	本薬の用法・用量
(R) ICE	Haematologica 2008; 93: 405-12 ¹⁶⁾	5g/m ² 静脈内投与、1日間、1～3サイクル
	Cancer Chemother Pharmacol 2002; 49: S9-S12 ¹⁷⁾	5g/m ² 静脈内投与、1日間、2週間隔
	J Clin Oncol 1999; 17: 3776-85 ¹⁸⁾	5g/m ² 24時間持続静脈内投与、1日、2週間隔で3サイクル
	Blood 2000; 96: 2399-404 ¹⁹⁾	
	Bone Marrow Transplant 1999; 23: 561-7 ²⁰⁾	
	Semin Oncol 2004; 31: 12-6 ²¹⁾	
	Neurology 1996; 46: 1543-7 ²²⁾	5g/m ² 24時間持続静脈内投与、1日
	Cancer Invest 2008; 26: 401-6 ²³⁾	1.67g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔
	Ann Oncol 2006; 17 Suppl4: iv25-30 ²⁴⁾	5/m ² を3等分して静脈内投与、3日間、3週間隔で2サイクル以上繰り返す
	Ann Oncol 2003; 14 Suppl 1: i11-6 ²⁵⁾	5g/m ² を3等分して静脈内投与、3日間、3週間隔で1～4サイクル
	Blood 2001; 97: 616-23 ²⁶⁾	5g/m ² 静脈内投与、1日、2週間隔で2サイクル
	Ann Oncol 2003;14 Suppl 1: i17-20 ²⁷⁾	2g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔で2サイクル以上
	J Clin Oncol 2010; 28: 4184-4190 ²⁸⁾	5g/m ² 24時間持続静脈内投与、2日間、3週間隔で3サイクル
J Clin Oncol 1994; 12: 544-552 ²⁹⁾	1g/m ² 静脈内投与、2日間、4週間隔で2サイクル	
High dose ICE	Seminars in oncology 1996; 23: 33-37 ³⁰⁾	MTDは16-20.1g/m ² 静脈内投与
	J Clin Oncol 1995; 13: 323-32 ³¹⁾	6～24g/m ² でdose escalationを行い、MTDは20.1g/m ² 静脈内投与
CODOX-M/IVAC	Ann Oncol 2002; 13: 1264-74 ³²⁾	IVAC: 1.5g/m ² 静脈内投与、5日間、CODOX-Mと交互に各2サイクル
	Blood 2008; 112: 2248-60 ³³⁾	IVAC: 65歳以下1.5g/m ² 、66歳以上1.0g/m ² 静脈内投与、5日間、CODOX-Mと交互に各2サイクル
IGE V	Bone Marrow Transplant 2007; 40: 1019-25 ³⁴⁾	2g/m ² 静脈内投与、4日間、3週間毎に4サイクル
	Haematologica 2007; 92: 35-41 ³⁵⁾	
MINE	Med Oncol 2010; 27: 942-5 ³⁶⁾	1.3g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間毎に2サイクル
	Ann Oncol 1995; 6: 543-50 ³⁷⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、5日間、4週間毎に2サイクル以上
	Semin Oncol 1992; 19 (Suppl 1): 11-3 ³⁸⁾	1.33g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔
	Ann Oncol 1995; 6: 609-11 ³⁹⁾	1.33g/m ² 静脈内投与、3日間、3～4週間隔、6サイクルまで
MINE-BOP	Acta Oncol 1995; 34: 937-40 ⁴⁰⁾	1.3g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔
MINT (-ESHAP)	Leuk Lymphoma 1998; 32:	1.33g/m ² 静脈内投与、3日間

	97-106 ⁴¹⁾ Invest New Drugs 1999; 17: 187-192 ⁴²⁾	
MIME	J Clin Oncol; 1987; 407-412 ⁴³⁾	1g/m ² 静脈内投与、5 日間、3 週間隔
CEOP/IMVP-Dexa	Ann Hematol 2010; 89: 273-82 ⁴⁴⁾	2g/m ² 静脈内投与、3 日目、1~6 サイクル
COPP/ABV/IMEP	Ann Oncol. 2004; 15: 276-82 ⁴⁵⁾	1g/m ² 静脈内投与、5 日間、4 サイクル
	J Clin Oncol. 2002; 20: 476-84 ⁴⁶⁾	1g/m ² 静脈内投与、5 日間、2 サイクル
hCHOP/IVEP	Ann Oncol.1994; 5: 49-55 ⁴⁷⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、5 日間、3 週間隔で
	Hematol Oncol. 1991; 9: 217-23 ⁴⁸⁾	hCHOPと交互に 4 サイクル
	Onkologie. 1990; 13: 28-32 ⁴⁹⁾	
(R)DHAP-(R)VIM-(R)DHAP	Blood 2008; 111: 537-43 ⁵⁰⁾	1.2g/m ² 静脈内投与、5 日間
	Br J Haematol 2001; 114: 319-26 ⁵¹⁾	
MEMID	Oncology 2005; 69: 19-26 ⁵²⁾	1g/m ² 静脈内投与、3 日間、3 週間隔で 6 サイクル
ACVBP+consolidation	Hematol J 2001; 2: 279-85 ⁵³⁾	1g/m ² 静脈内投与、2 回
VIMMM、VIM		1g/m ² 静脈内投与、3 日間、計 4 サイクル
VIP	Bone Marrow Transplant 1997; 19: 529-37 ⁵⁴⁾	4g/m ² 静脈内投与、1 日、2 サイクル
CIBO-P	Cancer 2005; 103: 2109-17 ⁵⁵⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、2 日間×2 回、6 週間隔で最良反応が得られた後 2 サイクルまで
GIDOX	Invest New Drugs Published online: 16 September 2009 ⁵⁶⁾	2g/m ² 静脈内投与、1 日目、3 週間隔で 3 サイクル
ICE、IMVP	J Chemotherapy 2008; 20: 640-4 ⁵⁷⁾	ICE: 5g/m ² 24 時間持続静脈内投与、1 日、3-5 週間隔で 2 サイクル IMVP: 1g/m ² 静脈内投与、5 日間、3~4 週間隔
DICE	Chin J Oncol. 2008; 30: 779-82 ⁵⁸⁾	1g/m ² 静脈内投与、4 日間、3~4 週間隔
	Leuk Lymphoma 1995; 18: 123-9 ⁵⁹⁾	1g/m ² 静脈内投与、4 日間、4 週間隔
	Leuk Lymphoma 2005; 46: 197-206 ⁶⁰⁾	ASCTなし、55 歳未満: 4g/m ² 静脈内投与、1 日 ASCTありの 55 歳未満又は 55 歳以上: 2.5g/m ² 静脈内投与、1 日、4 週間隔
	Eur J Haematol Suppl 2001; 64: 41-5 ⁶¹⁾	1.5g/m ² 24 時間持続静脈内投与、4 日間、3 週間隔
	Ann Oncol 1991; 2 Suppl 1: 43-6 ⁶²⁾	1g/m ² 静脈内投与、4 日間、3~4 週間隔で最大 6 サイクル
(R) IEV	Leuk Lymphoma 2008; 49: 1337-44 ⁶³⁾	1.5g/m ² 静脈内投与、3 日間、3 週間隔で 1~4 サイクル
	Oncol Rep 2005; 14: 933-40 ⁶⁴⁾	2.5g/m ² 静脈内投与、3 日間、3 週間隔で 2~4 サイクル
	Leuk Lymphoma 2004; 45: 1605-9 ⁶⁵⁾	2.5g/m ² 静脈内投与、3 日間、2 サイクル
	Ann Oncol 2003; 14 Suppl 1: i47-50 ⁶⁶⁾	3g/m ² 静脈内投与、3 日間、3 週間隔で 3

	Eur J Haematol 2001; 66: 28-32 ⁶⁷⁾	サイクル
	Ann Oncol 2003; 14 Suppl 1: i43-5 ⁶⁸⁾	2.5g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔で3サイクル
	Haematologica 2002; 87: 816-21 ⁶⁹⁾	
	Haematologica 1994; 79: 508-12 ⁷⁰⁾	2.5g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔で3サイクル以上
IEVM	Ann Hematol 1993; 66: 135-7 ⁷¹⁾	2.5g/m ² 静脈内投与、3日間、15～21日間隔で1～6サイクル
VIA	Eur J Haematol 2003; 70: 219-24 ⁷²⁾	1g/m ² 静脈内投与、5日間、4週間隔、6サイクル
	Yonsei Med J 2009; 50: 280-3 ⁷³⁾	1g/m ² 静脈内投与、5日間、2サイクル
VIM	Cas Lek Cesk 1998; 137: 590-7 ⁷⁴⁾	1.2g/m ² 静脈内投与、4日間、3週間隔、1～7サイクル
VIPD	Cancer 1997; 80: 1989-96 ⁷⁵⁾	1.2g/m ² 静脈内投与、4日間、3週間隔
	Cancer Chemother Pharmacol 1992; 30: 243-4 ⁷⁶⁾	1.2g/m ² 静脈内投与、4日間
	J Clin Oncol 2009; 27: 6027-6032 ⁷⁷⁾	1.2g/m ² 静脈内投与、3日間、3週間隔、3サイクル
CALGB9251	J Clin Oncol 2001; 19: 4014 ⁷⁸⁾	800mg/m ² 静脈内投与、5日間、3週間隔で別レジメンと交互に3サイクル
	Cancer 2004; 100: 1438-1448 ⁷⁹⁾	

【国内における報告】

(1) 小児

国内においては、悪性リンパ腫に対して、本薬を含む治療レジメンを用いた症例報告が5報あり、本薬を含む治療レジメンの有用性が示唆されている。当該公表文献で用いられた本薬を含む治療レジメン及び本薬の用法・用量は、下表のとおりであった。

本薬を含むレジメン	文献	本薬の用法・用量
ALCL-99	臨床血液 2008; 49: 325-30 ⁸⁰⁾	レジメンAとして 800mg/m ² 静脈内投与、5日間、3週間隔でレジメンBと交互に3サイクル
R-ICE	日本小児血液学会雑誌 2010; 24: 219-24 ⁸¹⁾	用量記載なし
	小児がん 2009; 46: 345 (抄録) ⁸²⁾	
DeVIC	臨床血液 2008; 49: 979 (抄録) ⁸³⁾	用量記載なし
	日本小児血液学会雑誌 2005; 19: 542 (抄録) ⁸⁴⁾	

(2) 成人

1) Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: NKTSG study. J Clin Oncol 2010 28:15s (suppl; abstr 8044)⁸⁵⁾

新たに診断された Stage IV、再発又は難治性の節外性 NK/T 細胞性リンパ腫、鼻型（16～67 歳、39 例）に対する SMILE 療法の有効性と安全性を検討した。

SMILE 療法の用法・用量は下記に示す内容にて、4 週間隔で 2 サイクル行うこととされた。

デキサメサゾン	40mg を 2～4 日目に静脈内投与
メトトレキサート	2g/m ² を 1 日目に静脈内投与
本薬	1.5g/m ² を 2～4 日目に静脈内投与
E.Coli L-アスパラギナーゼ	6000U/m ² を 8、10、12、14、16、18 及び 20 日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を 2～4 日目に静脈内投与

有効性について、主要評価項目である 2 サイクル施行後の奏効率は 74% [95%CI : 58, 87] であり、CR 率は 38%であった。

安全性について、感染症による死亡が 2 例認められた。Grade 4 の好中球数減少が最も多く、Grade 4 の非血液学的有害事象は感染症（5 例）、ALT 上昇（2 例）、高ビリルビン血症（1 例）、脳症（1 例）、Grade 3 の最も多い非血液学的有害事象は感染症（16 例）であった。

2) Phase I/II Study of Concurrent Chemoradiotherapy for Localized Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211.J Clin Oncol 2009; 27: 5594-5600⁸⁶⁾

限局性の NK/T 細胞性リンパ腫、鼻型（21～68 歳、54 例）に対する DeVIC 療法の有効性と安全性について検討した。

用法・用量は下記に示す内容にて、3 週間毎に 3 サイクル行うこととされた。放射線照射が Stage IE では 50Gy（25fr）、Stage IIE では 50.4Gy（28fr）行われた。

Level 1 : 2/3DeVIC

デキサメサゾン	40mg を 1～3 日目に静脈内投与
エトポシド	67mg/m ² を 1～3 日目に静脈内投与
本薬	1.0g/m ² を 1～3 日目に静脈内投与
カルボプラチン	200mg/m ² を 1 日目に静脈内投与

Level 2 : 100%DeVIC

デキサメサゾン	40mg を 1～3 日目に静脈内投与
エトポシド	100mg/m ² を 1～3 日目に静脈内投与
本薬	1.5g/m ² を 1～3 日目に静脈内投与
カルボプラチン	300mg/m ² を 1 日目に静脈内投与

有効性について、2 年全生存率は 78% [95%信頼区間（以下、「CI」）: 57, 89] であり、推奨用量（Level 1）で治療を受けた症例（26 例）における奏効率は 81%であり、CR20 例、PR1 例であった。

安全性について、phase 1 において、Level 2 で 4/6 例が DLT（5 日以上持続する Grade 4 の白血球減少症又は好中球減少症 2 例、Grade 4 の血小板減少症 2 例、Grade 3 の感染症 3 例、Grade 3 の体重減少 1 例、Grade 1 の角膜炎 1 例）を認めたため、推奨用量は Level 1 とされ

た。推奨用量で治療を受けた症例において最もよく認められた Grade 3 の非血液毒性は放射線治療による口内炎 (30%) であり、26% (7 例) が 1 回以上 Grade 3 の感染症を認め、Grade 3 又は 4 の白血球減少症及び好中球減少症はそれぞれ 100% (27/27 例) 及び 93% (15/27 例) で認められた。Grade 3 又は 4 の貧血又は血小板減少症は認められなかった。全症例において治療関連死亡は認められなかった。

以上の公表文献に加えて、成人において、難治性の悪性リンパ腫の治療として、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本薬を用いた臨床研究が複数報告されており、本薬を含む治療レジメンの有用性が示唆されている。

当該公表文献で用いられた本薬を含む治療レジメン及び本薬の用法・用量は、下表のとおりであり、本薬の投与量は主として $1\sim 1.5\text{g}/\text{m}^2$ で、3~5 日間投与されていたが、 $650\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 日間、 $1.8\text{g}/\text{m}^2$ 、 $2\text{g}/\text{m}^2$ 又は $4\text{g}/\text{m}^2$ の 1 日間投与の報告もあった。なお、投与間隔は概ね 3~4 週間隔であった。

本薬を含むレジメン	文献	本薬の用法・用量
DeVIC	脳神経外科 2000; 28: 789-94 ⁸⁷⁾	$1.5\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、3 日間、4 週間隔で 2 サイクル以上
	血液・腫瘍科 2010; 60: 572-78 ⁸⁸⁾	$1\text{g}/\text{m}^2$ 又は $1.5\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、3 日間、3 週間隔で 3 サイクル
	臨床血液 1994; 35: 1089 ⁸⁹⁾	$1.5\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、3 日間、3 週間隔で 2~6 サイクル
(R) ICE	Int J Hematol 2000; 71: 75-8 ⁹⁰⁾	$1.5\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、3 日間
	Int J Hematol 1998; 68: 431-7 ⁹¹⁾	$1.2\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、5 日間、4 週間隔
SMILE	Cancer Sci 2008; 99: 1016-20 ⁹²⁾	$1.5\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、3 日間、4 週間隔で 2 サイクル
AVIP	岡山医学雑誌 1985; 97: 249-61 ⁹³⁾	$1.8\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、1 日又は $650\text{mg}/\text{m}^2$ IV、5 日間、3 週間隔
CAMBO-VIP	癌と化学療法 1994; 21: 67-73 ⁹⁴⁾	$1\text{g}/\text{m}^2$ 又は $1.2\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、4 日間、5 週目及び 11 週目
AraC-VIP	日本癌治療学会誌 1989; 24: 2441-6 ⁹⁵⁾	$1\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、2 日間、4 週間隔で 3 サイクルその後 8 週間隔で 3 サイクル
VIPDex-G	Leuk Lymphoma 1999; 34: 361-71 ⁹⁶⁾	$4\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、1 日、3 サイクル
IDEA	臨床血液 2006; 47: 1134 ⁹⁷⁾	$1.3\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、3 日間、3 週間隔
MILD	臨床血液 2008; 49: 1227 ⁹⁸⁾	$1\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、3 日間、2 週間隔
MMIP	臨床血液 1995; 36: 106-14 ⁹⁹⁾	$2\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、1 日、6 サイクルまで
	癌と化学療法 2007; 34: 125-8 ¹⁰⁰⁾	$2\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、1 日
IVAD	日本血液学会 日本臨床血液学会総会プログラム 2005:793 ¹⁰¹⁾	$1.5\text{g}/\text{m}^2$ 静脈内投与、5 日間

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

1) Ifosfamide in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 1996; 23: 27-32¹⁰²⁾

本総説では、30例を超える評価可能な患者を対象に、本薬単独又は他の化学療法剤との併用のいずれかで前向きかつ一貫した方法で治療を行った報告に限定して検討された。本薬を含む併用療法は、低悪性度及び中悪性度の、再発性（頻度は低いが難治性）NHL患者においては非常に有効であるが、原疾患の進行等によりほとんどの患者は治癒しなかった。骨髄抑制が主な毒性であり、非血液学的毒性の程度は軽度から中程度であった。無作為化比較試験は実施されておらず、本薬を含むレジメンが他のレジメンより優れていることの証明はなされていないが、近年のMINE療法とそれに続くESHAP療法の成績と比較し、有望な療法であるように思われる。特に、新規の中悪性度NHLと診断された患者に対しては、本薬を含む化学療法レジメンは非常に有効である。結論として、本薬との併用レジメンは、①自家造血幹細胞移植併用大量化学療法前の再発又は難治性のNHLに対する最初の救援化学療法として、②大量化学療法や自家造血幹細胞移植の適応とならない再発又は難治性のNHLの救援化学療法として、③標準的なアンスラサイクリンを中心とする化学療法の適応とならない新規の中悪性度NHL患者の初回治療として、それぞれ有効であるかもしれない。

2) Improving second-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol*. 2004; 31: 12-6.¹⁰³⁾

標準的な化学療法で中悪性度のNHLを治療した後、再発した患者は予後不良であり、このような患者には自家造血幹細胞移植併用大量化学療法が根治的治療法となる。化学療法に対する奏効率が自家造血幹細胞移植後の転帰予測となるため、二次化学療法の主目的はCRを達成することにある。寛解率を改善する目的で、標準的な二次化学療法として多くの治療法が検討されてきた。本総説では、二次化学療法にリツキシマブを併用したときの有効性について記載されている。ICE療法は、DHAP療法やESHAP療法等の標準的な治療法と比べて、寛解率は改善している。ICE療法にリツキシマブを併用した場合、ICE療法単独と比べ、CR率は更に改善した。化学療法単独に比べ併用で寛解率が改善したことから、リツキシマブは中悪性度のNHLに対する二次療法レジメンの中の重要な要素であると考えられた。

3) Ifosfamide in hematological malignancies of adults. *Oncology* 2003; 65 (Suppl 2): 85-93¹⁰⁴⁾

本総説では、以下のように記載されている。

本薬は固形腫瘍や血液悪性腫瘍に対し広範囲のスペクトラムを示すアルキル化剤で、再発性又は初回治療抵抗性の悪性リンパ腫に対する救援療法の一部として、他の抗悪性腫瘍剤との併用で用いられている。これらのレジメンでは、CR率は6～73%、奏効率は24～72%を示し、高用量の本薬はエトポシドやミトキサントロンとの併用で、全身の腫瘍組織量を減少し、末梢血幹細胞の動員にすぐれた成績を示した。同じアルキル化剤のシクロホスファミドは血液悪性腫瘍の治療に広く用いられているが、投与の長期化により、効果の減弱した患者には、

本薬がシクロホスファミドに代わる役割を担うものと思われる。抗がんスペクトラムや毒性プロファイルの違いにより、本薬は再発又は難治性の NHL や HL 患者の救済化学療法において、主要なアルキル化剤として次第に用いられつつある。

4) Ifosfamide- and paclitaxel-based treatment of relapsed and refractory lymphoma. *Semin Oncol.* 2000; 27: 14-22¹⁰⁵⁾

本総説では、再発又は難治性の NHL に対する新規救済療法として、本薬又はパクリタキセルを含むレジメンに関して記載されている。

再発又は難治性の NHL の患者を本薬 (1.2 g/m²、静脈内投与、5 日間) で治療した成績では、奏効率は 28~47% であったことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用で多くの救済化学療法レジメンが考案されている。疾患の組織型、病期は混在しているが、本薬を含む 13 試験のレジメン (IMV療法 (本薬、メトトレキサート、ビンクリスチン)、IMVP-16 療法 (本薬、メトトレキサート、エトポシド)、MIME療法 (ミトグアゾン、本薬、メトトレキサート、エトポシド)、MINE-ESHAP療法、MIZE療法 (メスナ、本薬、イダルビシン、エトポシド)、VIM療法 (エトポシド、本薬、ミトキサントロン)、DVIP療法 (デキサメサゾン、エトポシド、本薬、シスプラチン)、EIMCVC療法 (エトポシド、本薬、ミトキサントロン、シタラビン、ビンデシン、シスプラチン)、EPIC療法 (エトポシド、プレドニゾロン、本薬、シスプラチン)、ICE療法、MINT-ESHAP療法 (メスナ、本薬、ミトキサントロン、パクリタキセル) では、奏効率 24~72%、CR率 7~48% であった。再発又は難治性の非ホジキンリンパ腫の治療における本薬の有効性が期待される。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Williams Hematology 8th Edition, 2010¹⁰⁶⁾

①HL

再発性の HL に対して使用されている記載があった。多くの場合、ICE 療法、DHAP 療法、IGEV 療法（本薬、ゲムシタビン、ビノレルビン、プレドニゾン）を用いた二次治療の化学療法が、造血幹細胞の動員や造血幹細胞移植前に病変を微小病変状態にするために用いられている。

②NHL

・DLBCL

再発性又は原発性で不応性の DLBCL 患者を、ICE 療法にリツキマブを併用した R-ICE 療法で治療したところ、自家造血幹細胞移植のもとで、CR 率は ICE 療法のみに比べ向上した（R-ICE 療法 53%、ICE 療法 27%、 $p=0.01$ ）。R-ICE 療法後に移植を受けた患者の方が ICE 療法後に移植を受けた患者と比べ、無増悪生存率はわずかに改善した（54% vs 43%）との記載がある。

・BL

BL は極めて悪性であり、化学療法においては他の抗悪性腫瘍剤との併用で交叉耐性のない薬剤を短期間に用いるべきである。これらのレジメンには、高用量のシクロホスファミド、メトトレキサート、ビンクリスチン、プレドニゾン、高用量のメトトレキサート、高用量のシタラビン、エトポシド、そして時々本薬が含まれる。小児での治療経験から、BL の治療では特別なレジメンが考案されている。CODOX-M/IVAC 療法は、米国の成人 BL 患者の治療レジメンで最も一般的に用いられているとの記載がある。

2) Wintrobe's Clinical Hematology 12th Edition, 2010¹⁰⁷⁾

①HL

自家骨髄移植（ABMT）や自家末梢血幹細胞移植（ASCT）前の救援化学療法レジメンの一つとして、ICE 療法が記載されている。

②NHL

・成人の NHL の項

救援化学療法レジメンの項において、再発 NHL に対する治療レジメンとして、MIME 療法、MINE 療法、MINT 療法が記載されている。また、再発 NHL に対して、様々な投与量及び投与スケジュールで ICE が治療や移植前の末梢血幹細胞の動員目的で用いられていると記載されている。

ICE 療法にリツキマブを加えることで完全完解率が改善されるとの報告があること等が記載されている。

・小児の NHL の項

進行期の NHL に対する初回治療として、本薬を含むレジメンである BFM グループによる治療（BFM90 療法）が記載されている。また、小児患者を対象に、ICE 療法との併用における抗 CD30 抗体の臨床試験が実施中であることが記載されている。

3) Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th edition,2010¹⁰⁸⁾

進行性の NHL (disseminated NHL) に対する推奨治療として、本薬を含むレジメンは、BL 及び DLBCL に対し NHL BFM90 療法 (デキサメタゾン、シクロホスファミド、本薬、エトポシド、ドキソルビシン、メトトレキサート、シタラビン、プレドニゾン、プレドニゾロン、ビンクリスチン、ビンデシン) 及び NHL BFM95 療法 (デキサメタゾン、シクロホスファミド、本薬、エトポシド、ドキソルビシン、メトトレキサート、シタラビン、プレドニゾロン、ビンクリスチン、ビンデシン) が、ALCL に対し NHL BFM90 療法及び ALCL99 療法 (デキサメタゾン、シクロホスファミド、本薬、エトポシド、ドキソルビシン、メトトレキサート、シタラビン、プレドニゾロン、ビンブラスチン) が他の治療レジメンと共に記載されている。また再発又は難治性の BL や DLBCL に対し、R-ICE 療法は安全性と有効性が証明されていると記載されている。

4) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 (2009 年、日本臨床腫瘍学会編)¹⁰⁹⁾

①HL

再発又は難治性 HL の項に、以下のように記載されている。

初回治療の結果により治療方針は異なる。初回治療が限局期 HL に対する放射線療法のみであれば薬物療法を実施する。薬物療法後の再発や治療抵抗性の症例は ICE 療法、DHAP 療法、ESHAP 療法等の救援療法が実施される。

②NHL

治療法の項に、以下のように記載されている。

・ B 細胞性リンパ腫の BL の項

代表的な治療法として、CODOX-M/IVAC 療法があり、小児、成人ともに高い治療効果が報告されている。

・ NK/T 細胞性リンパ腫の節外性 NK/T 細胞性リンパ腫、鼻型の項

前向き試験の成績は乏しいと記載した上で、Japan Clinical Oncology Group によって放射線療法と薬物療法 (2/3DeVIC 療法) の同時併用の第 I /II 相試験が行われ、良好な治療成績が報告された。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

①Hodgkin Lymphoma V.2.2011¹¹⁰⁾

進行又は再発のHLに対する、造血幹細胞移植前の二次治療の化学療法レジメンとして、ICE療法、IGEV療法、MINE療法、VIM-D療法（エトポシド、本薬、ミトキサントロン、デキサメタゾン）が、他の治療レジメンとともに記載されている。

②Non-Hodgkin's Lymphomas V.3.2011¹¹¹⁾

マントル細胞リンパ腫（以下、「MCL」）に対する、導入療法の化学療法レジメンの一つとして sequential RCOP/RICE療法（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン及び R-ICE療法の併用）が、他の治療レジメンとともに記載されている。

再発又は難治性のDLBCLに対する、二次治療の化学療法レジメンとして（R）ICE療法や（R）MINE療法が、他の治療レジメンとともに記載されている。

BLに対する、導入療法の化学療法レジメンの一つとして CODOX-M-（R）IVAC療法（シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、メトトレキサート、シタラビン併用投与後の高用量メトトレキサートの投与と、（リツキシマブ、）本薬、シタラビン、エトポシド、メトトレキサート併用投与の交替投与）が、再発例への二次治療の化学療法レジメンの一つとして RIVAC療法が、他の治療レジメンとともに記載されている。

末梢性T細胞性リンパ腫に対する初回治療の一つとして、CHOP療法（シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン） followed by ICE療法又はIVE療法（本薬、エトポシド、エピルビシンと中等量メトトレキサートとの交代療法）が、造血幹細胞移植予定患者の二次治療の一つとして ICE療法及びMINE療法が、他の治療レジメンとともに記載されている。

節外性NK/T細胞リンパ腫に対する、導入療法として DeVIC療法、VIPD療法（エトポシド、本薬、シスプラチン、デキサメタゾン）が、StageIVに対する一次治療及び再発又は難治例への二次治療として SMILE療法が記載されている。

2) ESMO Clinical Practice Guidelines

①Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v168-71¹¹²⁾

古典的HLの再発例に対する救済治療レジメンの一つとして、IGEV療法が記載されており、腫瘍量の減少、自家造血幹細胞移植併用大量化学療法前の幹細胞動員の目的で用いられる、と記載されている。

②Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 5: v172-74¹¹³⁾

再発又は治療抵抗性のDLBCLに対する救済治療レジメンの一つとして、RICE療法が適切と記載されている。

3) National cancer institute, Physician Data Query (PDQ)

① Childhood Hodgkin Lymphoma¹¹⁴⁾

治療の項において、進行又は再発性の HL に対する併用化学療法レジメンのとして、ICE 療法、本薬とビノレルビンの併用、IEP-ABVD-COPP 療法（本薬、エトポシド、プレドニゾン-ドキシソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン-シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン）が、他の治療レジメンとともに記載されている。

② Childhood Non-Hodgkin Lymphoma¹¹⁵⁾

B-NHL の治療の項において、NHL-BFM90 療法及び 95 療法が標準的治療の一つである旨が記載されている。

High-Stage の ALCL の治療の項において、NHL-BFM90 療法及び ALCL99 療法が標準的治療の一つである旨が記載されている。

再発又は難治性の B-NHL に対して、(R) ICE 療法が救援療法の一つとして記載されている。

4) 造血細胞移植ガイドライン 小児悪性リンパ腫（2010年、日本造血細胞移植学会）¹¹⁶⁾

「VI. 治療成績」の項で、本薬を含む化学療法レジメンに関して、以下の内容が記載されている。

① BL、DLBCL

フランス、英国、米国による国際共同研究である FAB-LMB96 療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン、ドキシソルビシン、メトトレキサート、シタラビン、エトポシド）や NHL BFM95 療法が今日の標準治療に位置付けられており、一次治療での EFS 率は約 90%に達している。

② ALCL

欧州の研究グループ（EICNHL: European Intergroup Co-operation on Childhood Non-Hodgkin lymphoma）と国内の研究グループとの国際共同研究である ALCL99 療法により、70%以上の EFS 率、約 90%の生存率が報告され、今日の標準治療に位置付けられている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（2）要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」に記載したとおり、本邦では、小児において、再発又は難治性の悪性リンパ腫に対して、本薬を含む治療レジメンの臨床使用実態が報告されている。

また、成人において、難治性の悪性リンパ腫の治療として、本薬を含む治療レジメンを用

いた臨床試験や症例報告が報告されており、本薬を含む治療レジメンの有用性が示唆されている。当該公表文献で用いられた本薬の投与量は主として1日1～1.5g/m²で、3～5日間投与されていたが、650mg/m²の5日間、1.8、2又は4g/m²の1日間投与の報告もあった。なお、投与間隔は概ね3～4週間隔であった。

なお、社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供事例中に、平成19年9月21日付けで、『原則として、「本薬【注射薬】」を「悪性リンパ腫」に対し処方した場合、当該使用事例を審査上認める。』と規定され、「悪性リンパ腫」については、すでに本薬は本邦において医療保険上、償還が認められている。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、小児及び成人の悪性リンパ腫を対象として、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬を用いた海外臨床試験が実施されており、本薬を含む治療レジメンについて、一定の有効性が示唆されている。

国内においては大規模な臨床試験の報告はないものの、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬を用いた臨床試験及び症例報告で CR 例が報告されており、日本人においても本薬を含む治療レジメンの有効性は示唆されている。

また、当該臨床試験成績に基づき、国内外の教科書及び診療ガイドライン等において、小児では初回治療、並びに再発又は難治例に対する救援療法として、成人では特に難治例に対する救援療法として、本薬を含む治療レジメンが治療選択肢の一つとして推奨されている（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

以上より、検討会議は、小児及び成人の悪性リンパ腫に対する標準的な治療レジメンを構成する抗悪性腫瘍剤の一つとして、本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

「5.要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、悪性リンパ腫を対象として、国内外の臨床試験で用いられた本薬の投与量は主として 800mg～3g/m²の用量で、投与期間は3～5日間、投与間隔は概ね3～4週間隔であった。

当該用法・用量が用いられた海外臨床試験で認められた主な有害事象は、白血球減少症、血小板減少症、発熱性好中球減少症、感染症、出血性膀胱炎、悪心・嘔吐、脱毛等であり、神経毒性、粘膜炎、肝毒性、腎毒性、心毒性等も報告されていた。

また、当該用法・用量が用いられた国内の臨床試験や症例報告等で認められた副作用は、

海外臨床試験で認められた事象と大きな差異は認められなかった。

加えて、悪性リンパ腫を対象とした、国内外の臨床試験で認められた有害事象について、小児と成人で発現状況が異なる事象も認められなかった。

検討会議は、以下のように考える。

悪性リンパ腫を対象とした、国内外の臨床試験において認められた主な有害事象はいずれも国内添付文書で既に記載されている事象であり、既承認の他癌腫と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。また、他癌腫ではあるが、本邦では、既に小児及び成人で、それぞれ他の抗悪性腫瘍剤との併用において、「本薬 1 日 $1.5\sim 3\text{g}/\text{m}^2$ (体表面積) を 3~5 日間連日点滴静注又は静脈内に注射する」との用法・用量で承認されており、日本人における一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬等が行われるのであれば、日本人の小児及び成人の悪性リンパ腫患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤の併用において本薬 1 日 $800\text{mg}\sim 3\text{g}/\text{m}^2$ を 3~5 日間連日投与する用法・用量は管理可能と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

小児及び成人の悪性リンパ腫患者を対象として、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬を用いた国内外の臨床試験において、本薬を含む治療レジメンの有効性が示唆されており、当該試験成績に基づき、国内外の教科書及び診療ガイドライン等において、小児では初回治療、並びに再発又は難治例に対する救援療法として、成人では特に難治例に対する救援療法として、治療選択肢の一つとして本薬を含む治療レジメンが推奨されていることから、小児及び成人の悪性リンパ腫に対する本薬の有効性は、他の抗悪性腫瘍剤との併用において医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

国内外の臨床試験で用いられた本薬の投与量は主として 1 日 $800\text{mg}\sim 3\text{g}/\text{m}^2$ で、投与期間は 3~5 日間、投与間隔は概ね 3~4 週間隔であった。当該臨床試験において認められた主な有害事象はいずれも国内添付文書で既に記載されている事象であり、既承認の他癌腫と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。また、他癌腫ではあるが、本邦において、既に小児及び成人で、それぞれ他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬 1 日 $1.5\sim 3\text{g}/\text{m}^2$ を 3~5 日間連日点滴静注又は静脈内に注射する用法・用量で承認されており、日本人における一定の安全性情報は蓄積されていることを考慮すると、造血器悪性腫瘍の治療に十分な知識と経験を有する医師により、適切に副作用が管理され、必要に応じて減量・休薬等が行われるのであれば、日本人の小児及び成人の悪性リンパ腫患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤の併用で本薬 $800\text{mg}\sim 3\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ を 3~5 日間連日投与する用法・用量は管理可能と考える（「7.

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

また、本薬は、独国においては「非ホジキンリンパ腫（併用化学療法、高度悪性及び再発腫瘍の場合）」の効能・効果で「通常 1 日 1.2～2.4 g/m²、5 日間静注、ただし高用量の場合は 5g/m²、24 時間静注」の用法・用量が、仏国においては「ホジキンリンパ腫の再発及び非ホジキンリンパ腫」の効能・効果で、「通常 1.5～3g/m²/日で他の細胞増殖抑制剤と併用し、3～5 日の短いサイクルで 3～4 週ごとに反復投与する」の用法・用量がそれぞれ承認されている。

以上の内容を踏まえ、検討会議は、小児及び成人の悪性リンパ腫に対して、本薬 1 日 800mg～3g/m²を 3～5 日間連日投与の有用性は、医学薬学上公知と判断可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）
悪性リンパ腫

【設定の妥当性について】

国内外の臨床試験成績、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容並びに独国及び仏国での承認内容等を踏まえて、小児及び成人の悪性リンパ腫に対する、本薬の有用性は医学薬学上公知であることから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該効能・効果を設定することが妥当と判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）
悪性リンパ腫の場合

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、イホスファミドとして 1 日 0.8g/m²～3g/m²（体表面積）を 3～5 日間連日点滴静注する。これを 1 コースとし、末梢白血球の回復を待って 3～4 週間ごとに反復投与する。なお、年齢、併用薬、患者の状態により適宜減量する。
- (2) 総投与量はイホスファミドとして 1 コース 10g/m²以下、小児では全治療コース 80g/m²以下とする。

【設定の妥当性について】

学会から要望された小児での用法・用量は1日800mg/m²~1.8g/m²であるが、小児及び成人の悪性リンパ腫を対象とした国内外の臨床試験では、主として、他の抗悪性腫瘍剤との併用下で本薬1日800mg/m²~3g/m²の3~5日間連日投与で用いられて有効性が示唆されていること、当該用法・用量は、本邦の既承認の用法・用量の範囲内で、臨床上管理可能と考えること、国内外の教科書及び診療ガイドラインの記載内容、並びに独国及び仏国での承認内容等を踏まえて、小児及び成人の悪性リンパ腫に対する、本薬1日800mg/m²~3g/m²の3~5日間連日投与の有用性は医学薬学上公知であると考えことから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

なお、投与間隔については使用実態等を考慮し、患者の年齢、併用薬、状態をみながら、小児、成人ともに投与間隔は3~4週間と設定した。また、本邦において、既承認の他の抗悪性腫瘍剤との併用時の成人及び小児に対する用法・用量では、1コース当たりの総投与量の上限が記載されていること、また小児に対する用法・用量では全治療コースの総投与量の上限が記載されていることから、悪性リンパ腫に対しても、既承認と同様、総投与量の上限を設定することが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外の臨床試験成績、教科書及び診療ガイドライン等を踏まえて、他の抗悪性腫瘍薬との併用において、初回治療及び救済療法としての本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。また、本邦における臨床試験及び症例報告等による臨床使用実態、並びに既承認で設定された用法・用量の範囲であること等を踏まえると、本薬1日800mg/m²~3g/m²を3~5日間連日投与における一定の安全性情報は蓄積されている。

したがって、現時点で、追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

1 1 . 参考文献一覽

- 1) Reiter A et al. Improved Treatment Results in Childhood B-Cell Neoplasms With Tailored Intensification of Therapy: A Report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 1999; 10: 3294-306
- 2) Woessmann W et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 2005; 105: 948-58
- 3) Brugières L et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 897-903
- 4) Kung FH et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE), an effective salvaging therapy for recurrent malignant non-Hodgkin lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group phase II study. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 225-6
- 5) Griffin TC et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 177-81
- 6) Zelenetz AD et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2003; 14 (Suppl 1): i5-10
- 7) Kewalramani T et al. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2004; 103: 3684-8
- 8) Magrath I et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen. *J Clin Oncol* 1996; 14: 925-34
- 9) Santoro A et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 35-41
- 10) Rodriguez MA et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1734-41
- 11) Kung FH et al. Ifosfamide/Carboplatin/Etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: a pediatric oncology group Phase I / II study. *J Pediatric Hematol Oncol*. 1995; 17: 265-9
- 12) Cairo MS et al. Prospective randomized trial between two doses of granulocyte colony-stimulating factor after ifosfamide, carboplatin, and etoposide in children with recurrent or refractory solid tumors: a children's cancer group report. *J Pediatric Hematol Oncol*. 2001 ;

23:30-8

- 13) Sandlund JT et al. Efficacy of high-dose methotrexate, ifosfamide, etoposide and dexamethasone salvage therapy for recurrent or refractory childhood malignant lymphoma. *Ann Oncol* 2010; 10: 1093
- 14) Schellong G et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 6181-9
- 15) Bonfante V et al. Ifosfamide and vinorelbine: an active regimen for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 1998; 103: 533-5
- 16) Russel N et al. A phase 2 pilot study of pegfilgrastim and filgrastim for mobilizing peripheral blood progenitor cells in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving chemotherapy. *Haematologica*. 2008; 93: 405-12
- 17) C. Moskowitz et al. Risk-adapted therapy for relapsed and refractory lymphoma using ICE chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49(Suppl 1): S9-S12
- 18) Moskowitz CH et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 3776-85
- 19) Kewalramani T et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis. *Blood*. 2000; 96: 2399-404.
- 20) Moskowitz CH et al. The International Prognostic Index predicts for outcome following autologous stem cell transplantation in patients with relapsed and primary refractory intermediate-grade lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 23: 561-7.
- 21) Gisselbrecht C et al. Improving second-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol*. 2004; 31:12-6
- 22) Wong ET et al. Chemosensitive epidural spinal cord disease in non-Hodgkin's lymphoma. *Neurology*. 1996; 46: 1543-7
- 23) Abali H et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest*. 2008; 26: 401-6.
- 24) Hertzberg MS et al. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2006; 17 Suppl 4: iv25-30
- 25) Hertzberg MS et al. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003; 14(Suppl 1):i11-6.
- 26) Moskowitz CH et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001; 9: 616-23.

- 27) Vose J et al. Outpatient regimen rituximab plus ifosfamide, carboplatin and etoposide (R-ICE) for relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003; 14(Suppl 1): i17-20
- 28) Gisselbrecht C et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4184-90
- 29) Fields KK et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a new regimen with a broad spectrum of activity. *J Clin Oncol.* 1994; 12: 544-52
- 30) Vose JM et al. Dose-intensive ifosfamide for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 1996; 23(3 Suppl 6): 33-7
- 31) Fields KK et al. Maximum-tolerated doses of ifosfamide, carboplatin, and etoposide given over 6 days followed by autologous stem-cell rescue: toxicity profile. *J Clin Oncol.* 1995; 13: 323-32
- 32) Mead GM et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol.* 2002; 13: 1264-74
- 33) Mead GM et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood.* 2008; 112: 2248-60
- 34) Magagnoli M et al. IGEV regimen and a fixed dose of lenograstim: an effective mobilization regimen in pretreated Hodgkin's lymphoma patients. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 1019-25
- 35) Santoro A et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007;92(1):35-41.
- 36) Dincol D et al. Long-term outcome of mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide (MINE) regimen as a consolidation in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma responding to CHOP. *Med Oncol.* 2010; 27: 942-5
- 37) Fermé C et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995; 6: 543-50
- 38) Cabanillas F et al. Non-Hodgkin's lymphomas: a review of the M.D. Anderson experience. *Semin Oncol.* 1992; 19(1 Suppl 1):11-3
- 39) Rodriguez MA et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol.* 1995; 6: 609-11
- 40) Dinçol D et al. Mesna/ifosfamide, mitoxantrone, etoposide, bleomycin, vincristine, prednisone (MINE-BOP) combination chemotherapy in the treatment of refractory and relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 1995; 34: 937-40
- 41) Romaguera JE et al. Ninety-six-hour paclitaxel infusion with mitoxantrone and ifosfamide/mesna and consolidation with ESHAP for refractory and relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1998; 32: 97-106
- 42) Romaguera JE et al. Phase II study of paclitaxel in combination with mitoxantrone and ifosfamide/mesna for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma after failure

- to cytarabine/cisplatin combination. *Invest New Drugs*. 1999; 17: 187-92
- 43) Cabanillas et al. Result of MIME Salvage Regimen for Resurrent or Refractory Lymphoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 407-12
- 44) Fridrik MA et al. Dose-dense therapy improves survival in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2010 ;89: 273-82
- 45) Sieber M et al. Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 trial. *Ann Oncol*. 2004;15: 276-82
- 46) Sieber M et al. Rapidly alternating COPP/ABV/IMEP is not superior to conventional alternating COPP/ABVD in combination with extended-field radiotherapy in intermediate-stage Hodgkin's lymphoma: final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group Trial HD5. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 476-84
- 47) Köppler H et al. Randomised comparison of CHOEP versus alternating hCHOP/IVEP for high-grade non-Hodgkin's lymphomas: treatment results and prognostic factor analysis in a multi-centre trial. *Ann Oncol*. 1994;5(1):49-55
- 48) Köppler H et al. Sequential versus alternating chemotherapy for high grade non-Hodgkin's lymphomas: a randomized multicentre trial. *Hematol Oncol*. 1991; 9: 217-23
- 49) Köppler H et al. Sequential versus alternating chemotherapy for high-grade non-Hodgkin's lymphomas: preliminary results of a phase III multicentre trial. *Onkologie*. 1990; 13: 28-32
- 50) Vellenga E et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood*. 2008; 111: 537-43
- 51) Vellenga E et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with relapsed lymphoma results in accelerated haematopoietic reconstitution, improved quality of life and cost reduction compared with bone marrow transplantation: the Hovon 22 study. *Br J Haematol*. 2001; 114: 319-26
- 52) Chamorey E et al. Prospective randomized study comparing MEMID with a chop-like regimen in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology*. 2005; 69: 19-26
- 53) Bosly A et al. Outcome is not improved by the use of alternating chemotherapy in elderly patients with aggressive lymphoma. *Hematol J*. 2001; 2: 279-85
- 54) Engelhardt M et al. Blood progenitor cell (BPC) mobilization studied in multiple myeloma, solid tumor and non-Hodgkin's lymphoma patients after combination chemotherapy and G-CSF. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19: 529-37
- 55) Musolino A et al. Lomustine (chloroethylnitrosourea [CCNU]), ifosfamide, bleomycin, vincristine, and cisplatin (CIBO-P) is an effective regimen for patients with poor prognostic refractory or multiple disease recurrent aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2005; 103: 2109-17
- 56) Park BB et al. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin

- (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. *Invest New Drugs* 2011; 29: 154-60
- 57) Aurer I et al. Treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma with two ifosfamide-based regimens, IMVP and ICE. *J Chemother.* 2008; 20: 640-4
- 58) Liu XM et al. DNCE regimen for treatment of refractory or relapsed aggressive and highly aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Chin J Oncol* 2008; 30: 779-82
- 59) Goss P et al. DICE (dexamethasone, ifosfamide, cisplatin, etoposide) as salvage therapy in non-Hodgkin's lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 1995; 18: 123-9
- 60) Biagi JJ et al. A phase II study of dexamethasone, ifosfamide, cisplatin and etoposide (DICE) as salvage chemotherapy for patients with relapsed and refractory lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2005; 46: 197-206
- 61) Coleman M et al. DICE (dexamethasone, ifosfamide, cisplatin, etoposide) infusional chemotherapy for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Eur J Haematol Suppl.* 2001; 64: 41-5
- 62) Goss PE et al. Dexamethasone/ifosfamide/cisplatin/etoposide (DICE) as therapy for patients with advanced refractory non-Hodgkin's lymphoma: preliminary report of a phase II study. *Ann Oncol.* 1991; 2(Suppl 1): 43-6
- 63) Menzel H et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide rituximab in refractory or relapsed B-cell lymphoma: analysis of remission induction and stem cell mobilization. *Leuk Lymphoma.* 2008; 49: 1337-44
- 64) Clavio M et al. Ifosfamide, epirubicin, etoposide (IEV) and autologous peripheral blood progenitor cell transplant: a feasible and effective salvage treatment for lymphoid malignancies. *Oncol Rep.* 2005; 14: 933-40
- 65) Pocali B et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) regimen as salvage and mobilization therapy for refractory or early relapsing patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2004; 45: 1605-9
- 66) Proctor SJ et al. Strategic approach to the management of Hodgkin's disease incorporating salvage therapy with high-dose ifosfamide, etoposide and epirubicin: a Northern Region Lymphoma Group study (UK). *Ann Oncol.* 2003; 14(Suppl 1): i47-50
- 67) Proctor SJ et al. High dose ifosfamide in combination with etoposide and epirubicin (IVE) in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's disease lymphoma: a report on toxicity and efficacy. *Eur J Haematol* 2001; 66: 28-32
- 68) Zinzani PL et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) in non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease: the Italian experience. *Ann Oncol.* 2003; 14(Suppl 1): i43-5
- 69) Zinzani PL et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide regimen as salvage and mobilizing therapy for relapsed/refractory lymphoma patients. *Haematologica.* 2002; 87: 816-21
- 70) Zinzani PL et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) therapy in relapsed and refractory high-grade non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. *Haematologica.* 1994; 79: 508-12

- 71)Walther J et al. IEVM chemotherapy with rhGM-CSF support for aggressive non-Hodgkin's lymphomas: a pilot study. *Ann Hematol.* 1993; 66: 135-7
- 72)Arellano-Rodrigo E et al. Salvage treatment with etoposide (VP-16), ifosfamide and cytarabine (Ara-C) for patients with recurrent primary central nervous system lymphoma. *Eur J Haematol.* 2003; 70: 219-24
- 73)Hong SJ et al. A successful treatment of relapsed primary CNS lymphoma patient with intraventricular rituximab followed by high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue. *Yonsei Med J.* 2009 30; 50: 280-3
- 74)Mayer J et al. Chemotherapy of resistant and recurrent lymphoma based on a combination of ifosfamide and etoposide. Antitumor effects, toxicity and stimulation of peripheral stem cells. *Cas Lek Cesk.* 1998; 137: 590-7
- 75)Haim N et al. Dexamethasone, etoposide, ifosfamide, and cisplatin as second-line therapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer.* 1997; 80: 1989-96
- 76)Haim N et al. Salvage therapy for non-Hodgkin's lymphoma with a combination of dexamethasone, etoposide, ifosfamide, and cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992; 30: 243-4
- 77)Kim SJ et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 6027-32
- 78)Lee EJ et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 4014-22
- 79)Rizzieri DA et al. Intensive chemotherapy with and without cranial radiation for Burkitt leukemia and lymphoma: final results of Cancer and Leukemia Group B Study 9251. *Cancer.* 2004; 100: 1438-48
- 80)松原 康策 他. ATIC-ALK 陽性未分化大細胞型リンパ腫 症例報告と文献的検討. *臨床血液* 2008; 49: 325-30
- 81)吉田 秀樹 他. リツキシマブを含む多剤併用化学療法が奏功したびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. *日本小児血液学会雑誌* 2010; 24: 219-24.
- 82)坂田 尚己 他. 再発 B 細胞陽性腫瘍に対するリツキシマブ併用サルベージ療法の経験. *小児がん* 2009; 46: 345 (抄録)
- 83)田村 一志 他. 局所放射線治療と DeVIC 療法を施行した鼻 NK/T 細胞リンパ腫の小児例. *臨床血液* 2008; 49: 979 (抄録)
- 84)才田 聡 他. 眼球突出で発症した NK/T cell lymphoma の 1 例. *日本小児血液学会雑誌* 2005; 19: 542 (抄録)
- 85)Yamaguchi M et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: NKTSG study. (46th ASCO Annual Meeting 2010, Abstract #8044). *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 8044)

- 86) Yamaguchi M et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5594-600
- 87) 高須俊太郎 他. 再発した中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する DeVIC 療法の有効性の検討. *脳神経外科* 2000; 28: 789-94
- 88) 山口 素子. T/NK 細胞腫瘍研究の新展開: 限局期鼻咽頭原発 NK/T 細胞リンパ腫に対する同時化学放射線療法. *血液・腫瘍科* 2010; 60: 572-78
- 89) 木下 朝博 他. 再発・不応 NHL に対する Dexamethasone, Etoposide, Ifosfamide 及び Carboplatin (DeVIC) 療法の有用性. *臨床血液* 1994; 35: 1089 (抄録)
- 90) Sasaki M et al. Successful treatment of disseminated nasal NK/T-cell lymphoma using double autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2000; 71: 75-8
- 91) Itoh K et al. Toxicity and efficacy of ifosfamide, carboplatin and etoposide (modified ICE) as a salvage chemotherapy in Japanese patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Hematol.* 1998; 68: 431-7
- 92) Yamaguchi M et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia. *Cancer Sci.* 2008; 99: 1016-20
- 93) 上岡 博. 悪性リンパ腫の治療に関する研究 (第 1 編) 非ホジキンリンパ腫における Adriamycin, Vincristine, Ifosfamide 及び Prednisolone 併用療法の検討. *岡山医学雑誌* 1985; 97: 249-61
- 94) 岡本 昌隆 他. 進行期び慢性大細胞型リンパ腫に対する Cyclophosphamide, Doxorubicin, Methotrexate, Bleomycin, Vincristine, Etoposide, Ifosfamide 及び Prednisolone 併用短期集中交替療法 (CAMBO-VIP). *癌と化学療法* 1994; 21: 67-73
- 95) 藤井 昭男 他. 両側腎に転移を来した non Hodgkin's malignant lymphoma の 1 例. *日本癌治療学会誌* 1989; 24 : 2441-6
- 96) Tarumi T et al. A pilot study of a response oriented chemotherapeutic regimen combined with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 1999; 34: 361-71
- 97) 西森 久和 他. 再発・治療抵抗性非ホジキンリンパ腫に対する IDEA 療法の有効性と安全性の検討. *臨床血液* 2006; 47: 1134 (抄録)
- 98) 築根 豊 他. 治療抵抗性悪性リンパ腫に対する MILD 療法の有効性及び毒性の評価. *臨床血液* 2008; 49: 1227 (抄録)
- 99) 武島 稔 他. 再発性及び治療抵抗性非 Hodgkin リンパ腫に対する MMIP 療法. *臨床血液* 1995; 36: 106-14
- 100) 杉本 立甫 他. 非ホジキンリンパ腫難治性例に対する化学療法と放射線治療の同時併用療法 *癌と化学療法* 2007; 34: 125-8
- 101) 小林 寿美子 他. 再発 DLBCL に対するサルベージ療法としての IVAD 療法の治療成績と長期生存の可能性について. *日本血液学会 日本臨床血液学会総会プログラム* 2005:793

- 102) Pohlman B et al. Ifosfamide in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 1996; 23: 27-32
- 103) Gisselbrecht C and Mounier C. Improving second-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol.* 2004; 31: 12-6
- 104) Rodeghiero F and Elice F. Ifosfamide in hematological malignancies of adults. *Oncology* 2003; 65 (Suppl 2): 85-93
- 105) King K and Younes A. Ifosfamide- and paclitaxel-based treatment of relapsed and refractory lymphoma. *Semin Oncol.* 2000; 27: 14-22
- 106) Kaushansky K et al. *Williams Hematology (Eighth Edition)*. McGraw-Hill Professional
- 107) Greer PJ et al. *Wintrobe's Clinical Hematology (12 Edition)*. Lippincott Williams & Wilkins
- 108) Pizzo AP et al. *Principle and Practice of Pediatric Oncology (6 Edition)*. Lippincott Williams & Wilkins
- 109) 日本新臨床腫瘍学会編 臨床腫瘍学 改訂2版, 南江堂
- 110) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines™) Hodgkin Lymphoma (Version 2.2011). National Comprehensive Cancer Network.
- 111) NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines™) Non-Hodgkin's Lymphomas (Version 3. 2011). National Comprehensive Cancer Network.
- 112) Engert A et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 168-171
- 113) Tilly H et al. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 172-4
- 114) Physician Data Query (PDQ®) Childhood Hodgkin Lymphoma Treatment (Internet) Available from :
 < <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childhodgkins/healthprofessional/> >
 (Accessed 29 Aug 2011)
- 115) Physician Data Query (PDQ®) Childhood Non-Hodgkin Lymphoma Treatment (Internet) Available from :
 < <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/child-non-hodgkins/healthprofessional/> >
 (Accessed 29 Aug 2011)
- 116) 造血細胞移植ガイドライン - 小児悪性リンパ腫 - 日本造血細胞移植学会 2010年
 参考 1) 米国添付文書
 参考 2) 英国添付文書
 参考 3) 独国添付文書
 参考 4) 仏国添付文書