

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	シオノギ製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-34
	成分名 (一般名)	イホスファミド
	販売名	注射用イホマイド 1g
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	膀胱癌
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	イホスファミドとして 1 日 1.5～3.75g (30～60mg/kg) を 2～5 日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 { <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 } <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし } (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 企業見解の作成に際して弊社の調査した国内外の臨床試験成績等からは、学会の要望する用法・用量*に基づくイホスファミド単剤での治療法を標準療法とするに足る十分な成績は見出せませんでした。 厚生労働省大臣官房統計情報部 (人口動態・保健統計課) の調査した「平成 20 年患者調査 (傷病分類編)」の傷病月年次推移 (下表) にみられるように、膀胱の悪性新生物の患者数は、平成 14 年で 6 千 9 百人、17 年で 9 千 5 百人、20 年で 9 千 6 百人 (総患者数 6 万 4 千人) と、次第に増	

加しておりますが、年間1万人程度に留まります。膀胱がんの標準化学療法にはM-VAC療法やGC療法があるため、イホスファミド単剤での臨床試験を行う場合にはこれら標準療法に不応の患者様が対象になると考えられます。この標準療法に不応の患者数は正確に把握できていないものの、対象となる患者は限定され、症例集積に時間を要することが予想されます。また、膀胱がんの化学療法のスタンダードは併用療法であり、単剤を上回る有効性、安全性の確認された標準の併用化学療法が現在あることを勘案すると、イホスファミド単剤での治験は、臨床の現場で賛同は得られないと考えられます。

*：イホスファミドとして1日1.5～3.75 g/m² (30～60 mg/kg) を2～5日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。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。

表 膀胱の悪性新生物

年次	各年10月					総患者数 (単位:千人)
	推計患者数(単位:千人)			受療率(人口10万対)		
	総数	入院	外来	入院	外来	
昭和59年	1.6	1.1	0.5	1	0	...
昭和62年	2.0	1.2	0.8	1	1	9
平成2年	3.0	1.8	1.2	1	1	13
平成5年	3.9	2.1	1.8	2	1	20
平成8年	6.1	2.9	3.2	2	3	39
平成11年	6.0	3.2	2.8	3	2	35
平成14年	6.9	3.5	3.4	3	3	43
平成17年	9.5	4.0	5.6	3	4	59
平成20年	9.6	4.2	5.5	3	4	64

出典：平成20年患者調査（傷病分類編）

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

膀胱がんは、90%が尿路上皮癌（移行上皮癌）で、扁平上皮癌、腺癌がそれに続く高齢者に好発する悪性腫瘍である。筋層深部まで或いは膀胱壁を越えて広がった場合は、予後も悪く治療に難渋し、多くの場合で再発

や転移がみられ死亡率も高いことが報告されており、重篤性は高いと判断した。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

「医療上の有用性」の分類の根拠について、ア～エの分類にしたがって説明します。

【ア】既存の療法が国内にない

膀胱がんの 1st line、2nd line の標準化学療法は、調査した国内外の臨床試験成績、及び診療ガイドライン・教科書のほとんどで M-VAC 療法や GC 療法でした。

この他の新たな療法は現在も国内外で数多く検討されており、両療法の有効性、安全性を凌ぐ成績も得られていますが、これらの新たな療法は検証試験 (Phase 3) で検証されていない、あるいは継続試験中でした。また、一部のガイドライン (NCCN) には「現在検討中の化学療法に関するデータは非常に多様かつ不明確であり、患者の臨床試験への登録を強く支持する」との記載があり、本企業見解に掲載した文献 (Acta Oncologica 1989; 28: 73-6、J Clin Oncology 1998; 16: 2722-7、Anti-cancer Drugs 2007; 18: 487-91、Cancer 1999; 86: 514-8、Cancer Chemother Pharmacol 2006; 58: 402-7、Cancer Chemother Pharmacol 2001; 48: 88-93) でも、結論として検証試験の必要性を説いています。したがって、既存の療法として M-VAC 療法や GC 療法が国内にあり、新規療法の検討も行なわれていると判断し、アの分類には該当しないと考えました。

【イ】欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかにすぐれている

現在、M-VAC 療法や GC 療法を凌ぐ新規のイホスファミド併用化学療法が報告されていますが、アで述べたように検証試験として単剤療法を含め、併用療法も有効性・安全性の確固たるエビデンスが得られていないこと、そして、その新規療法が標準療法としてガイドラインや教科書に記載されていないこと等を勘案し、イの分類に該当しないと判断しました。

【ウ】欧米の臨床試験において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると

	<p>考えられる</p> <p>イホスファミド単剤でも膀胱がんの治療に有効との報告 (J Clin Oncol 1997; 15: 589-93、J Clin Oncol 2002; 20: 2965-70) はありますが、治療反応期間や再発までの期間 (中央値: 9.3 週) も短いため、「他剤との併用レジメンを検討すべきである」、「投与方法、投与量の検討が必要」と結論していることや、ガイドライン・教科書に単剤での治療を推奨した記載は見当たらないことから、欧米では標準的治療には位置付けられていないと判断しました。イホスファミド単剤での奏効率* (約 20~40%) を凌ぐ M-VAC 療法や GC 療法の奏効率* (約 50~60%)⁴¹⁻⁴⁵⁾ がある中で、国内外の医療環境の違い等を踏まえても、単剤療法のベネフィットを見出すことはできず、ウの分類には該当しないと判断しました。</p> <p>* : CR+PR 率</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>		
	<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	<p>米国添付文書¹⁾ AHFS Drug Information 2010²⁾</p>
	<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	<p>英国添付文書³⁾</p>
	<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>承認なし</p>
		<p>効能・効果</p>	
<p>用法・用量</p>			
<p>備考</p>		<p>独国添付文書⁴⁾</p>	

	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	仏国添付文書 ⁵⁾
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	加国添付文書 ⁶⁾
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	豪国添付文書 ⁷⁾
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology ⁸⁾ "Bladder Cancer" Version 1.2012
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	・二次化学療法（転移性の場合） 現状の二次化学療法に関するデータは非常に多様かつ不明確であり、したがって標準療法は存在しない。NCCN膀胱がん委員会は臨床試験への登録（新レジメンの構築目的）を強く推奨している。一次療法の内容に応じて選択可能な緩和的化学療法の選択肢としては、いずれも単独療法として、ブレオマイシン、5-フルオロウラシル、シスプラチン、カルボプラチン、ドキタキセル、ドキシソルビシン、ゲムシタビン、 <u>イホスファミド</u> 、パクリタキセル、ペメトレキセド、メトトレキサート、ビンブラスチンなどがあり、いずれも小規模の第2相試験にて一定の有益性が示されている。）
		用法・用量	用法・用量の記載なし

	(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	Witte RS, Elson P, Bono B, et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. J Clin Oncol. 1997; 15: 589-93. ⁹⁾
	備考	
英国	ガイドライン名	Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. Eur Urol. 2009; 55: 815-25. ¹⁰⁾
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	標準的使用なし
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	同上
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	英国では多くの専門分野のチームによる膀胱がん治療のためのガイダンス「MDT Guidance for Managing Bladder Cancer ¹¹⁾ 」があるが、イホスファミドを標準的使用とする記載はみられなかった。
独国	ガイドライン名	EAUのガイドラインに準拠していると考えられる。
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	標準的使用なし
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
仏国	ガイドライ	EAUのガイドラインに準拠していると考え

		ン名	えられる。
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	標準的使用なし
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	Canadian guidelines for treatment of non-muscle invasive bladder cancer: a focus on intravesical therapy. Can Urol Assoc J. 2010; 4: 168-73. ¹²⁾ (Kassouf W, Kamat AM, Zlotta A, et al.)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	標準的使用なし
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	不明 (検索したが、捕捉できなかった)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ	

		ンの根拠論 文	
		備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 効能・効果の追加要望のあった膀胱がん（移行上皮がん）に対するイホスファミドの使用実態を調査するために、海外文献については Pub Med を、国内文献については医学中央雑誌のデータベースを用い夫々検索した。検索結果を検索式とともに以下に示した。

海外文献検索 (Pub Med、2011 年 11 月 29 日 現在)

1. Bladder cancer (膀胱がん)	53,397 件
2. Ifosfamide (イホスファミド)	5,393 件
3. #1 + #2	110 件
4. Randomized controlled trial	388,761 件
5. #3 + #4	6 件

国内文献検索 (医中誌、1983 年～2011 年 11 月 28 日 現在)

1. イホスファミド (Ifosfamide)	87 件
2. 膀胱腫瘍/膀胱がん	450 件
3. 薬物療法/化学療法	18,058 件
4. #2 + #3	112 件
5. #1 + #2 + #3	1 件

海外では 6 件、国内では 1 件捕捉されたが、国内の 1 件はイホスファミドとは関係なかったため、膀胱腫瘍/膀胱がんと薬物療法/化学療法の 2 つの検索語でヒットした文献 (112 件) 全てを調査した。

<海外における臨床試験等>

1) 6 件を捕捉したが、このうち膀胱がんと直接関係のあった文献は 4 件であった。膀胱がん治療におけるイホスファミドの使用実態を把握する目的で、Bladder cancer (膀胱がん) と Ifosfamide (イホスファミド) の検索語で併合検索し、捕捉した 110 文献についても合わせて調査した。以下に文献の概要を示した。

文献番号	13
------	----

公表文献	J Clin Oncol. 1997; 15: 589-93.																
標題名	<u>Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma.</u> (NCCN ガイドライン中の引用文献番号 43)																
著者名	Witte RS, Elson P, Bono B, et al.																
試験デザイン	Phase 2 (前向き試験)																
対象	進行性尿路上皮がん患者 (M-VAC 療法、CMV 療法、他のシスプラチン併用療法無効患者)																
治療群	イホスファミド単剤																
用法・用量	<p>【2日投与群】</p> <ul style="list-style-type: none"> イホスファミド 3.75 g/m² + メスナ 2.25 g/m² (IV、2日間、3週間隔) ↓ 腎毒性・中枢神経毒性がみられたため減量 <p>【5日投与群】</p> <ul style="list-style-type: none"> イホスファミド 1.5 g/m² + メスナ 0.75 g/m² (IV、5日間、3週間隔) 血液学的毒性、腎毒性、中枢神経毒性に応じて用量調整 																
症例数	56例 内訳 2日投与群 (3.75 g/m ²) : 26例 5日投与群 (1.5 g/m ²) : 30例																
評価基準	CR (完全寛解), PR (部分寛解), OR (奏効率) 等																
有効性	<p>いずれの評価基準でも、両群で大きな差は無い。</p> <ul style="list-style-type: none"> イホスファミドで治療した適格患者 (56例) の反応解析 <table border="1"> <thead> <tr> <th>反応</th> <th>2日投与 No. (%)</th> <th>5日投与 No. (%)</th> <th>全体 No. (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PR</td> <td>3 (11)</td> <td>3 (10)</td> <td>6 (11)</td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>2 (8)</td> <td>3 (10)</td> <td>5 (9)</td> </tr> <tr> <td>OR</td> <td>5 (19)</td> <td>6 (20)</td> <td>11 (20)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Overall response rate : 20% (95CI、10% to 32%)</p> <ul style="list-style-type: none"> 生存期間 (中央値) : 2日投与群 (25週) vs 5日投与群 (22週) 再発までの期間 (中央値): 2日投与群 (9.6週) vs 5日投与群 (9.3週) 	反応	2日投与 No. (%)	5日投与 No. (%)	全体 No. (%)	PR	3 (11)	3 (10)	6 (11)	CR	2 (8)	3 (10)	5 (9)	OR	5 (19)	6 (20)	11 (20)
反応	2日投与 No. (%)	5日投与 No. (%)	全体 No. (%)														
PR	3 (11)	3 (10)	6 (11)														
CR	2 (8)	3 (10)	5 (9)														
OR	5 (19)	6 (20)	11 (20)														
安全性	<ul style="list-style-type: none"> 治療関連死 (多臓器不全) : 2日投与 1例、5日投与 2例 腎毒性、中枢神経毒性は重篤だが、減量によりマネジメント可能。上記の毒性に加えて、胃腸障害、骨髄抑制も主な毒性であった。 <p style="text-align: center;">Grade 3 及び 4 の毒性</p>																

	毒性の種類	2日投与 (N=26)	5日投与 (N=30)	全体 (N=56)
	嘔気・嘔吐	5	4	9
	下痢	2	0	2
	白血球減少症	16	20	36
	貧血	10	13	23
	血小板減少症	8	4	12
	感染	5	2	7
	出血	2	0	2
	腎臓毒性	9	3	12
	肝臓毒性	4	1	5
	中枢神経毒性	9	10	29
結論	イホスファミド単剤でも活性を示したが、既にシスプラチンで治療を受けた進行性の尿路上皮がん患者には、強い毒性を示した。投与量/投与スケジュールを勘案し、他剤との併用レジメンを更に検討すべきとの結論であった。			
文献番号	14			
公表文献	Acta Oncologica 1989; 28: 73-6			
標題名	Chemotherapy in invasive carcinoma of the bladder - A review of phase 2 trials in Egypt -			
著者名	Gad-el-Mawla N, Hamza MR, Zikri ZK, et al.			
試験デザイン	Phse 2 (前向き試験)			
対象	浸潤性膀胱がん (手術不能, 転移性, 再発性)			
治療群	イホスファミドと他の抗がん剤の単剤療法の有効性比較			
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・イホスファミド単剤 1.8 g/m²、IV、5日間、21日間隔 ・エピドキソルビシン単剤 80 mg/m²、IV、毎週 他に 5-フルオロウラシル、メトトレキサート、シクロホスファミド、エトポシド、ビンクリスチン、ビンデシン、ドキソルビシン等の単剤			
症例数	20例			
評価基準	完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR)、改善 (Imp)、増悪 (PD)			

有効性	<p>イホスファミド単剤療法 (n=20)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CR : 0 例、PR (CR+PR) : 8 例 (40%)、Imp : 2 例、SD : 2 例、PD : 8 例 ・ PR 持続期間 : 6~12 カ月 <p>エピドキシソルビシン単剤療法 (n=18)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CR : 0 例、PR (CR+PR) : 11 例 (60%)、Imp : 0 例、SD : 7 例、PD : 0 例 ・ PR 持続期間 : 記載なし <p>【その他の薬剤の単剤療法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ブレオマイシン、ドキシソルビシンの単剤療法は無効 ・ テノポシド、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、シスプラチンの単剤療法の反応率 4-16% で、中程度の効果 ・ ディブロモダルシトール、シクロホスファミド、ペンタメチルメラニン、エトポシド、ヘキサメチルメラミン、イホスファミド、ビンデシン、ビンクリスチン、エピドキシソルビシンの単剤療法の反応率 18-60% で、これらの薬剤は限局性の進行病変より、転移病巣で効果はより高い傾向にあった。
安全性	記載なし
結論	イホスファミド単剤の反応率は 40% (8/20 例) だが、全て PR であった。エピドキシソルビシンは単剤で 60% (11/18 例) と最も有効性が高く、漸増することで更に CR 率の向上を期待できるが、検証試験で確認する必要がある。

文献番号	15
公表文献	J Clin Oncol. 2002; 20: 2965-70.
標題名	Cisplatin, Gemcitabine, and Ifosfamide as weekly therapy: A feasibility and phase II study of salvage treatment for advanced transitional-cell carcinoma.
著者名	Pagliari LC, Millikan RE. Tu Shi-Ming, et al.
試験デザイン	Phase 2 (前向き試験)
対象	進行性の移行上皮細胞がん患者 (触知可能、転移性或いは切除不能でこれまでに 1 つ或いは 2 つの化学療法で治療された患者対象 : M-VAC 療法、FAP 療法、CMV 療法、パクリタキセル/カルボプラチン、TMP 療法等)
治療群	イホスファミド+ゲムシタビン+シスプラチン (CGI) 併用療法
用法・用	イホスファミド : 1 g/m ² 、1 日、8 日、15 日目 (28 日間隔)

量	ゲムシタビン : 800 mg/m ² 、1日、8日、15日目 (28日間隔) シスプラチン : 30 mg/m ² 、1日、8日、15日目 (28日間隔) (用量制限血液毒性がみられない場合、上記スケジュールで投与継続)																																						
症例数	51例 (男性34、女性17例) 年齢の中央値 65歳 (31~81歳) パイロット試験 : 10例 Phase 2試験 : 41例																																						
評価基準	完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR)、反応率																																						
有効性	<p>有効性の評価は51例中49例で可能であった。 完全寛解 : 2例 (4.1%) 部分寛解 : 18例 (36.7%) 反応率 : 40.8% (95CI、27% to 56%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">患者数 (N=51)</th> <th colspan="2">反応率</th> </tr> <tr> <th>No.</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>評価可能患者数</td> <td>49</td> <td>20</td> <td>40.8</td> </tr> <tr> <td>腫瘍の部位</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>・リンパ節のみ</td> <td>16</td> <td>8</td> <td>50.0</td> </tr> <tr> <td>・内臓への転移</td> <td>25</td> <td>9</td> <td>36.0</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>11</td> <td>3</td> <td>27.3</td> </tr> <tr> <td>肝</td> <td>13</td> <td>6</td> <td>46.2</td> </tr> <tr> <td>骨</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>・他部位</td> <td>13</td> <td>6</td> <td>46.2</td> </tr> </tbody> </table>		患者数 (N=51)	反応率		No.	%	評価可能患者数	49	20	40.8	腫瘍の部位				・リンパ節のみ	16	8	50.0	・内臓への転移	25	9	36.0	肺	11	3	27.3	肝	13	6	46.2	骨	5	0	0	・他部位	13	6	46.2
	患者数 (N=51)			反応率																																			
		No.	%																																				
評価可能患者数	49	20	40.8																																				
腫瘍の部位																																							
・リンパ節のみ	16	8	50.0																																				
・内臓への転移	25	9	36.0																																				
肺	11	3	27.3																																				
肝	13	6	46.2																																				
骨	5	0	0																																				
・他部位	13	6	46.2																																				
安全性	<p>投与8日目或いは15日目に48例 (94.1%) に用量制限血液毒性がみられた。 Grade 3 或いはそれ以上の非血液学的毒性は、主に嘔気、嘔吐 (7例、13.7%)、感染 (7例、13.7%) であった。 ・全生存期間 (中央値) : 9.5 ヶ月 ・2年間生存 : 18.4% (評価可能患者49例中9例)</p> <p>Grade 3 以上の主な非血液学的毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>毒性</th> <th>患者数 (N=51)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>嘔気・嘔吐</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>感染</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>中枢神経毒性</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>腎臓毒性</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>粘膜炎</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>血小板減少症</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	毒性	患者数 (N=51)	嘔気・嘔吐	7	感染	7	中枢神経毒性	2	腎臓毒性	2	粘膜炎	2	血小板減少症	2																								
毒性	患者数 (N=51)																																						
嘔気・嘔吐	7																																						
感染	7																																						
中枢神経毒性	2																																						
腎臓毒性	2																																						
粘膜炎	2																																						
血小板減少症	2																																						
結論	今回検討したイホスファミド+ゲムシタビン+シスプラチンの1週間毎の投与スケジュールは容易ではないが、1サイクル28日のわずか2回の投与で、期待できる活性がみられた。この結果をもとに、現在、2週間毎の投与レジメンで、未治療の転移性膀胱																																						

	移行上皮がんの患者を対象に、シスプラチン、ゲムシタビンの開始用量はそれぞれ、50 mg/m ² 、900 mg/m ² に増量し、イホスファミドはそのまま（1g/m ² ）とし、第2相試験を実施している。
文献番号	16
公表文献	J Clin Oncology 1998; 16; 2722-27.
標題名	Treatment of patients with transitional-cell carcinoma of the urothelial tract with ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin: A phase 2 trial.
著者名	Bajorin DF, McCaffrey, Hilton S, et al.
試験デザイン	Phase 2 試験（前向き試験）
対象	未治療の進行性移行上皮がん（TTC）患者（転移性、切除不能）
治療群	イホスファミド+パクリタキセル+シスプラチン（ITP）併用療法
用法・用量	イホスファミド：1.5 g/m ² 、IV（3時間）、3日間 パクリタキセル：200 mg/m ² 、IV（3時間）、3日間 シスプラチン：70 mg/m ² 、1日目 （1サイクルは28日間隔、但し、6サイクルまで。なお、血液学的毒性を予防するために、rhG-CSFを各サイクル期間中の6日目から17日目に投与した。）
症例数	30例（1例脱落）、年齢：66歳（中央値、範囲39-80）
評価基準	完全寛解（CR）、部分寛解（PR）
有効性	29例中、23例が本療法に反応：79%（95%CI、60% to 92%） 内訳：CR、6例（21%）、反応期間（中央値）：17ヵ月（10-24） PR、17例（59%）、反応期間（中央値）：14ヵ月（5-25） M-VAC療法と比較（考察） ・生存期間（中央値）：M-VAC 13.4ヵ月、ITP 18.3ヵ月 ・無病生存期間（中央値）：M-VAC 9.6ヵ月、ITP 11.3ヵ月
安全性	<u>血液学的毒性</u> 貧血、血小板減少症、好中球減少症（発熱性好中球減少症が17%の患者にみられた） Grade 4の好中球減少症が12例（40%）の患者にみられた。 <u>非血液学的毒性</u> Grade 4の非血液学的毒性はみられなかったが、Grade 3の脱毛、アレルギー（3%）、腎不全（13%）、神経障害（10%）が観察された。有害事象により、7例（23%）の患者で減量や投与中止を必要とした。
結論	ITP療法は、未治療のTTC患者に対し、有効で忍容性も高かった。

	現在、TTC 患者と非移行上皮膀胱がん患者を対象にした ITP 療法の治験を実施中である。
文献番号	17
公表文献	Cancer 1997; 79: 110-114.
標題名	Vinblastine, Ifosfamide, and Gallium Nitrate – An active new regimen in patients with advanced carcinoma of the urothelium.
著者名	Dreicer R, Propert KJ, Roth BJ, et al.
試験デザイン	Phase 2 (前向き試験)
対象	尿路上皮がん (進行性・転移性)
治療群	イホスファミド+ビンブラスチン+硝酸ガリウム (VIG) 併用療法
用法・用量	イホスファミド：1.2 g/m ² 、IV (4hr)、1-5 日間 (メスナを併用) ビンブラスチン：0.11 mg/kg、IV、1-2 日間 硝酸ガリウム：300 mg/m ² /日、IV、1-5 日間 全患者に rhG-CSF を投与した。1 サイクルは、疾患が増悪するまで、或いは最大 6 サイクルになるまで、21 日間隔で繰返した。患者は Good risk 群と Poor risk 群 ^{注)} に分け、Poor risk 群の患者には投与量を 20%減量し、4 日間投与した。 注) Poor risk 群とは：≥70 歳、正常腎臓 1 個、既受 cisplatin-based 療法の患者で構成される群
症例数	45 例 (内訳：男性 39 例、女性 6 例) 年齢：65 歳 (中央値、範囲 37-78 歳)
評価基準	完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR)
有効性	Good risk 群 (20 例) CR 2 例、PR 6 例、反応率 40% (95CI：19-64%) Poor risk 群：(25 例) CR 4 例、PR 8 例、反応率 48% (95CI：28-69%)
安全性	治療関連死 2 例 (高血圧患者) <u>高度の血液学的毒性</u> ・白血球減少症 (28 例、内訳：15 例 Grade 3、13 例 Grade 4、7 例に発熱性好中球減少症が発現) ・貧血 (31 例、内訳：29 例 Grade 3、2 例 Grade 4) <u>高度の非血液学的毒性</u> ・心臓疾患 (6 例、内訳：5 例 Grade 3、1 例 Grade 5) ・嘔吐、肺毒性、下痢 (3 例 Grade 3 或いは 4)

	・嘔気 (6 例 Grade 3)、代謝毒性 (13 例、内訳 : 12 例 Grade 3、1 例 Grade 4)、神経毒性 (6 例、Grade 3)																		
結論	進行性膀胱がんに対し VIG 療法は有効なレジメンであった。毒性は顕著だが、許容範囲内にある。高度の不整脈の患者には、特別の注意が必要である。Poor risk 群に対するイホスファミドと硝酸ガリウム 4 日間投与のレジメンは、毒性も弱く、5 日間投与と治療効果もほぼ同じであった。しかし、このレジメンの基本的な有用性については不明である。																		
文献番号	18																		
公表文献	Anti-cancer Drugs 2007; 18: 487-91.																		
標題名	Gemcitabine and ifosfamide as a second-line treatment for cisplatin-refractory metastatic urothelial carcinoma: a phase 2 study.																		
著者名	Chia-Chi Lin, Chih-Hung Hsu, Chao-Yuan Huang, et al.																		
試験デザイン	Phase 2 試験 (前向き試験)																		
対象	移行上皮がん (転移性、シスプラチンベースの治療無効患者)																		
治療群	ゲムシタビン+イホスファミド (GI) 併用療法																		
用法・用量	イホスファミド : 1.5 g/m ² /day、IV (24hr)、8-10 日間 (毒性がみられた場合は 1 g/m ² に減量) メスナ : イホスファミド投与前 800 mg 投与、イホスファミド投与後は、1.5 g/m ² /day、IV (24hr)、8-11 日間投与 ゲムシタビン : 800 mg/m ² /day、IV (30min)、1、8、15 日目 1 サイクルは 28 日																		
症例数	23 例 (内訳 : 男性 17 例、女性 6 例) 年齢 66 歳 (中央値、範囲 40-76 歳)																		
評価基準	完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR)、客観的反応 (OR)、未増悪生存 (PFS)、全生存 (OS)																		
有効性	21 例死亡 CR 1 例、PR 4 例、OR 22% (95%CI、5 to 39) PFS (中央値) : 3.5 カ月 OS (中央値) : 4.8 カ月 シスプラチン無効の転移性膀胱がん患者に対する 2 剤併用成績																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>レジメン</th> <th>患者数</th> <th>治療なし期間 (月)</th> <th>部分寛解 (%)</th> <th>完全寛解 (%)</th> <th>全生存 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gemcitabine Lomafamib</td> <td>33</td> <td>5.3(0.9-88)</td> <td>30</td> <td>3</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>Oxaliplatin Fluorouracil</td> <td>16</td> <td>NR</td> <td>19</td> <td>0</td> <td>4.0</td> </tr> </tbody> </table>	レジメン	患者数	治療なし期間 (月)	部分寛解 (%)	完全寛解 (%)	全生存 (%)	Gemcitabine Lomafamib	33	5.3(0.9-88)	30	3	11.5	Oxaliplatin Fluorouracil	16	NR	19	0	4.0
レジメン	患者数	治療なし期間 (月)	部分寛解 (%)	完全寛解 (%)	全生存 (%)														
Gemcitabine Lomafamib	33	5.3(0.9-88)	30	3	11.5														
Oxaliplatin Fluorouracil	16	NR	19	0	4.0														

	Paclitaxel Carboplatin	44	5	16	2	6.0
	Paclitaxel Ifosfamide	13	NR	15	15	8.0
	Docetaxel Ifosfamide	22	6(1-100)	25	20	4.0
	Gemcitabine Ifosfamide	34	4(0.4-32)	21	3	9.0
	Gemcitabine Ifosfamide (this study)	23	1.8(0.9-5.6)	22	4	4.8
本文献からの抜粋						
安全性	血液学的毒性 (Grade 3 or 4) ・白血球減少症：10例 ・血小板減少症：8例 非血液学的毒性 (Grade 3) ・嘔気1例、下痢2例、口内炎2例 ・神経毒性、腎毒性で Grade 3/4 を超える患者はみられなかった。					
結論	イホスファミドとゲムシタビンの併用レジメンは骨髄抑制作用が強いが、管理可能である。特に、腎毒性については低減化しており、本療法の強みである。シスプラチンを基本とする治療が無効な難治性の移行上皮がんの患者に対しては、十分な効果とは言えず、2nd line の Standard となる療法を検討する必要がある。					
文献番号	19					
公表文献	Cancer 1999; 86: 514-8.					
標題名	A phase 2 study of paclitaxel and ifosfamide for patients with advanced refractory carcinoma of the urothelium.					
著者名	Sweeney CJ, Williams SD, Finch DE, et al.					
試験 デザイン	Phase 2 (前向き試験)					
対象	進行性の難治性の移行上皮がん (切除不能、転移性)					
治療群	パクリタキセル+イホスファミド (PI) 併用療法					
用法・用量	イホスファミド：1.0 g/m ² 、IV (24hr)、1-4日間 パクリタキセル：135 mg/m ² 、IV (24hr)、4日目 メスナ：イホスファミド投与 15分前 240 mg/m ² (Bolus) イホスファミド投与後は、1-4日間の各投与後、4及び8時間目に同様に投与する。 rhG-CSF：5 µg/kg/日、SC、6-15日間 治療の1サイクルは21日、最大6サイクル (Grade 3 の毒性がみられない場合、イホスファミドは 1.2 g/m ² 、					

	パクリタキセルは 170 mg/m ² に、次のサイクルより増量可能とした。))
症例数	26 例 (男性 24 例、女性 2 例)、このうち 13 例は以前に化学療法を受けた患者 年齢 66 歳 (中央値、範囲 44-77 歳)
評価基準	客観的反応 (OR)、完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR)、安定 (SD)、増悪 (PD)
有効性	以前に化学療法を受けていなかった患者 (13 例) OR : 30.7% (95%CI、9-61%) CR : 3 例、PR : 1 例、SD : 5 例、PD : 3 例 以前に化学療法を受けていた患者 (13 例) OR : 15.4% (95%CI、2-45%) CR : 2 例、PR : 1 例、SD : 4 例、PD : 6 例 評価可能であった 26 例の全生存は 8 ヶ月 (中央値) で、事前に化学療法を受けていなかった患者のそれは 10 ヶ月 (範囲 1-25 ヶ月)、化学療法を受けていた患者では 8 ヶ月 (範囲 1-53 ヶ月)であった。
安全性	毒性評価可能例 : 26 例 治療中に 1 例、消化管出血により死亡 (治療関連死) 血液学的毒性 ・白血球減少症 : 12 例 (Grade 3&4) 発熱性好中球減少症はみられなかった。 非血液学的毒性 ・腎毒性 : 2 例 (Grade 2、Grade 3 各 1 例)、 ・腸管毒性 : 3 例 (内訳、Grade 3 の下痢 1 例、Grade 4 の下痢 1 例、Grade 4 の嘔気 1 例) ・脳症 : 1 例 (Grade 3) ・筋肉痛 : 1 例 (Grade 3)
結論	イホスファミドとパクリタキセルの併用療法は忍容性もあり、事前の化学療法の有無にかかわらず、いずれの患者でも客観的反応がみられた。未治療の患者に対しては、イホスファミドの追加はパクリタキセル単剤での反応率を向上するようには思えない; これまでに治療を受けた患者では、パクリタキセルの追加は、イホスファミド単剤と比べ、反応率の向上に寄与するようには思えない。 薬剤の組合せ、症例数、毒性を踏まえた Phase 3 での検討が必要と考える。

文献番号	20
公表文献	Am J Clin Oncol 1997; 20: 519-21.
標題名	Second line chemotherapy with ifosfamide as outpatient treatment for advanced bladder cancer.
著者名	Pronzato P, Vigani A, Pensa F, et al.
試験デザイン	Phase 2 試験 (前向き試験)
対象	膀胱がん (進行性、転移性、切除不能) 化学療法 (MVAC、CISCA、CMV 等) 無効
治療群	イホスファミド群のみ
用法・用量	イホスファミド：1.0 g/m ² 、IV (2hr)、1-5 日間 メスナ：イホスファミド投与前、200 mg/m ² 、IV イホスファミド投与後、4、8 時間目に 400 mg/m ² 、OA 1 サイクルは 3 週間
症例数	20 例 (内訳：男性 16 例、女性 4 例) 外来患者 年齢 68 歳 (中央値、範囲 52-75)
評価基準	治療に対する反応
有効性	1 例に部分寛解がみられた。 本投与量とスケジュールでは、有効性は期待できない。 (これ以外の記載なし)
安全性	毒性は許容可能 Grade 4：なし Grade 3：嘔気・嘔吐 (1/20 例)、脱毛 (1/20 例) Grade 2：嘔気・嘔吐 (5/20 例)、脱毛 (1/20 例)、口内炎 (1/20 例)、 白血球減少症 (2/20 例)、貧血 (3/20 例)
結論	化学療法無効の膀胱がん (進行性、転移性、切除不能) 患者を対象に、イホスファミド単剤での有効性 (2nd line 療法) を検討したが、今回の用法・用量では毒性は容認できるものの、有効性は期待出来なかった。有効性の向上には更なる増量や他剤 (タキソール、ゲムシタビン等) との適切な組合せの検討も必要と考えられた。

文献番号	21
公表文献	J Clin Oncol 1994; 12: 2271-6.
標題名	Phase 2 trial of vinblastine, ifosfamide, and gallium combination chemotherapy in metastatic urothelial carcinoma.
著者名	Einhorn LH, Roth BJ, Ansari R, et al.

試験デザイン	Phase 2 (前向き試験)
対象	尿路上皮がん (転移性)
治療群	ビンブラスチン+イホスファミド+硝酸ガリウム (VIG) 療法
用法・用量	イホスファミド：1.2 g/m ² 、IV (4hr) with 生食 1L (0.9%)、1-5 日間 メスナ：イホスファミド投与 15 分前 240 mg/m ² (Bolus) 投与、 イホスファミド投与後は、1-5 日間の各投与後、4 及び 8 時間目に同様に投与 ビンブラスチン：0.11 mg/kg、IV、1 日目及び 2 日目 硝酸ガリウム：300 mg/m ² 、IV (24hr) with 生食 1L、5 日間連続 カルシトロール：0.5 µg/日、3 日間 (低カリウム血症の予防) rhG-CSF：5 µg/kg/日 (各サイクルの 7~16 日に投与) 治療の 1 サイクルは 21 日、最大 6 サイクル
症例数	27 例 (内訳：男性 21 例、女性 6 例) 年齢：64 歳 (中央値、範囲 26-81 歳)
評価基準	完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR)、安定 (SD)、疾患なし (NED)
有効性	27 例全員を評価対象 18 例が治療に反応 (CR 或いは PR：67%、95%CL、46-84%) NED：11 例 (41%) 5 例は VIG 単独療法のみ、6 例は後に外科手術を受けた) 寛解期間 (中央値)：20 週間、5 例の患者は 22+~56 週持続中
安全性	治療関連死：1 例 毒性の発現は、70 歳以上の高齢者、これまでに骨盤内照射を受けた患者やシスプラチンでの治療を受けた患者、腎臓摘出患者で顕著であった (現在、このような患者に対しては 20%減量して投与)。 主な毒性は顆粒球減少症で、15 例 (55.6%) が Grade 3 或いは 4 であり、8 例が発熱性好中球減少症を示した。11 例に Grade 3 或いは 4 の貧血、4 例に Grade 3 或いは 4 の腎毒性がみられたが、可逆性であった。他の Grade 3 から 4 の事象として、低カルシウム血症 (3 例)、血症板減少症 (2 例)、脳症 (1 例)、一過性盲 (1 例) がみられた。
結論	VIG 併用療法は転移性の尿路上皮がん患者に有効な療法であった。毒性は顕著であったが、その管理は可能であった。

<日本における臨床試験等>

- 1) 医中誌のデータベースで、膀胱腫瘍/膀胱がんと薬物療法/化学療法の 2 つの検索語でヒットした文献 (112 件) 及び PubMed で海外文献調査中にヒットした国内実施文献も合わせて調査した。以下に結果を示した。

文献番号	22
公表文献	泌尿紀要 1981; 27: 459-469
標題名	泌尿器系悪性腫瘍に対する Z4942 (Ifosfamide) の臨床評価
著者名	大田黒 和生、上田 公介、新島 端夫、他
試験 デザイン	前向き試験
対象	膀胱がん (前治療無効例を含む) 及びその他のがん
治療群	イホスファミドと他剤 (ビンクリスチン、ブレオマイシン) との併用
用法・用量	イホスファミド: 1.2~3.0 g/日、IV. 1 コース 3 日間で 1~3 コース投与 (総量 6~27g) 他剤については記載なし
症例数	9 例 (内訳: 男性 8 例、女性 1 例) 年齢分布、40 歳以上 60 歳以下: 2 例、60 歳以上: 7 例
評価基準	臨床効果
有効性	有効: 5 例、やや有効: 2 例、無効: 2 例
安全性	副作用 ・血液系、泌尿器系、消化器系 (詳細不明)、脱毛、全身倦怠等
結論	本試験では、イホスファミド単剤で膀胱がんの治療の評価は行なっていないが、他の固形癌 (精巣腫瘍、前立腺がん、腎がん等) に対する有効性を確認している。投与方法、併用薬、他治療薬との組合せ等の工夫で膀胱がんを含め他の固形がんに対して有用性の向上が期待される。

文献番号	23
公表文献	Cancer Sci 2011; 102: 1171-5.
標題名	Paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin as second-line treatment for patients with metastatic urothelial carcinoma: A phase II study of the SUOC group
著者名	Kitamura H, Taguchi K, kunishima Y, et al.
試験 デザイン	Phase 2 (前向き試験)
対象	尿路上皮がん (再発性、転移性) 化学療法 (M-VAC 療法: methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, GC 療法: gemcitabine, and cisplatin) 無効の患者
治療群	パクリタキセル+イホスファミド+ネダプラチン (TIN) 併用療法
用法・用量	イホスファミド: 1.5 g/m ² 、IV(4hr)、1-3 日間 (総量 4.5 g/m ² 、なお、メスナをイホスファミド投与と同時に 300 mg/m ² 、その後、

	<p>3 時間目、6 時間目に投与 パクリタキセル：175 mg/m²、IV (3hr)、1 日目 (投与 1hr 前に、 デキサメタゾン 20 mg、ranitidine 50 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg を投与) ネダプラチン：70 mg/m²、IV(3hr)、1 日目 1 サイクルは 4 週間</p>
症例数	<p>45 例 (内訳：男性 32 例、女性 13 例) 年齢 68 歳 (中央値、範囲 35-78 歳)</p>
評価基準	<p>完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR)、安定 (SD)、進行性疾患 (PD) 全生存 (OS)、疾患なし生存 (PFS)</p>
有効性	<p>全体での反応率：40% 内訳：CR 2 例 (4.4%)、PR 16 例 (35.6%)、SD 15 例 (33.3%)、PD 12 例 (26.7%) OS (中央値)：8.9 カ月 (95%CI、10.5-18.9) PFS (中央値)：4.0 カ月 (95%CI、4.6-11.6)</p>
安全性	<p>毒性に起因する死亡例なし 血液学的毒性 (Grade 3&4) ・好中球減少症：43 例 (95.6%) ・白血球減少症：42 例 (95.5%) ・血小板減少症：8 例 (17.8%) 非血液学的毒性 (Grade 3) なお、Grade 4 に該当する毒性はなし ・食欲不振：2 例 (4.4%) ・AST/ALT 上昇：1 例 (2.2%)</p>
結論	<p>TIN 療法は、M-VAC 療法或いは GC 療法に無効の再発性・転移性 尿路上皮がん患者の治療において、忍容性も良く、有効なレジメ ンである。GC 療法全盛の中で、TIN 療法は 2nd line 療法の選択 肢の一つとなりうることが示唆された。救済療法は、長期生存を もたらすかもしれない、TIN 療法に良好な反応を示す患者に提供 することが可能である。</p>
文献番号	24
公表文献	Cancer Chemother Pharmacol 2006; 58: 402-7.
標題名	Salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin in patients with urothelial cancer who had received prior cisplatin-based therapy.
著者名	Shinohara N, Harabayashi T, Suzuki S, et al.
試験 デザイン	Phase 2
対象	尿路上皮がん (再発性、シスプラチンベースでの化学療法に無効

	の患者)
治療群	パクリタキセル+イホスファミド+ネダプラチン (PIN) 併用療法
用法・用量	イホスファミド：1.5 g/m ² 、IV(1hr)、1-3日間 (総量 4.5 g/m ² 、なお、メスナをイホスファミド投与と同時に 300 mg/m ² 、その後、3時間目、6時間目に投与 パクリタキセル：175 mg/m ² 、IV (3hr)、1日目 (投与 1hr 前に、デキサメタゾン 20mg、ranitidine 50 mg、ジフェンヒドラミン 50 mg を 30 分間点滴投与) ネダプラチン：70 mg/m ² 、IV(30min)、1日目 1 サイクルは 4 週間
症例数	32 例 (内訳：男性 24 例、女性 8 例) 年齢 66 歳 (中央値、範囲 41-77)
評価基準	完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR)、安定 (SD)、進行性疾患 (PD) 客観的反応 (OR)、評価不能 (NE)
有効性	<ul style="list-style-type: none"> ・ CR：5 例、PR：19 例、OR：75% (95%CI、59-91%) ・ 増悪までの期間：8 カ月 (中央値、範囲：0-50+カ月) ・ 生存期間：22 カ月 (中央値、範囲：4-52+カ月) ・ 1 年間、2 年間の生存率：53.7% → 42.9%
安全性	<p>治療関連死なし</p> <p>血液学的毒性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 顆粒球減少症：26 例 (81%、Grade 4)、6 例 (19%、Grade 3) ・ 血小板減少症：2 例 (6%、Grade 4)、6 例 (19%、Grade 3)、5 例 (16%、Grade 2) <p>非血液学的毒性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 貧血：2 例 (6%、Grade 4)、4 例 (13%、Grade 3)、4 例 (13%、Grade 2) ・ 神経障害：9 例 (28%、Grade 2) ・ 筋肉痛/関節痛：3 例 (9%、Grade 2) ・ 倦怠感：1 例 (3%、Grade 2) ・ 脱毛：32 例 (100%、Grade 3)
結論	今回の投与量とスケジュールによる PIN 療法は、M-VAC 療法或いは MEC 療法で既に治療を受けた再発性の尿路上皮がん患者に対する 2nd line 療法として、非常に有効なレジメンであった。とはいえ、大規模試験での検証が必要である。
文献番号	25
公表文献	Cancer Chemother Pharmacol 2001; 48: 88-93.
標題名	Combination chemotherapy with ifosfamide, 5-fluorouracil, etoposide and cisplatin for metastatic urothelial cancer.

著者名	Fukui I, Yonese J, Tsukamoto T, et al.
試験 デザイン	前向き試験
対象	尿路上皮がん (転移性、化学療法無効)
治療群	イホスファミド+フルオロウラシル+エトポシド+シスプラチン (IFEP) 併用療法
用法・用量	イホスファミド：2.0 g/m ² 、IV、1-3 日間 5-フルオロウラシル：750 mg/m ² 、IV (24hr、1-3 日間) エトポシド：100 mg/m ² 、IV、1-3 日間 シスプラチン：20 mg/m ² 、IV、1-3 日間 膀胱保護剤 (マンニトールを含む水)：3L/日、IV 1 サイクルは 3 週間
症例数	29 例 (内訳：男性 21 例、女性 8 例) 年齢 62 歳 (中央値、範囲 33-79 歳)
評価基準	完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR)
有効性	転移の有無や部位による有効性に差 (CR+PR 率) はみられない： <ul style="list-style-type: none"> ・リンパ節転移：65% (13/20 例) ・肺転移：56% (5/9 例) ・肝臓転移：50% (2/4 例) ・原発のみ：59% (10/17 例)
安全性	有害事象 血液学的毒性 <ul style="list-style-type: none"> ・白血球減少症：26 例 (89.6%) Grade 3&4 ・血小板減少症：13 例 (44.8%) Grade 3&4 非血液学的毒性 <ul style="list-style-type: none"> ・貧血：14 例 (48.3%) Grade 3 ・嘔気/嘔吐：5 例 (17.2%) Grade 3 ・下痢：1 例 (6.9%) Grade 3 ・脱毛：15 例 (51.7%) Grade 3 ・神経障害：1 例 (3.4%) Grade 3
結論	イホスファミド、5-フルオロウラシル、エトポシド、シスプラチンの併用化学療法は転移性の尿路上皮がんの治療に有効と考えられた。骨髄毒性は顕著だが、忍容性は良好だった。検証には更なる大規模調査が必要である。
文献番号	26
公表文献	日泌尿会誌 2002; 93: 727-35.
標題名	進行性尿路上皮癌に対する IFEP 化学療法: その治療成績ならび

	に効果判定における腫瘍マーカー測定の有用性の検討
著者名	前澤 卓也、米瀬 淳二、塚本 哲郎、他
試験デザイン	前向き試験
対象	尿路上皮がん (進行性)
治療群	イホスファミド+エトポシド+シスプラチン+5-フルオロウラシル (IFEP) 併用療法
用法・用量	イホスファミド：2.0 g/m ² 、IV、1-3 日間 5-フルオロウラシル：750 mg/m ² 、IV (24hr、1-3 日間) エトポシド：100 mg/m ² 、IV、1-3 日間 シスプラチン：20 mg/m ² 、IV、1-3 日間 メスナ：400 mg/m ² (イホスファミド静注直後、4 及び 8 時間後に IV 投与) 1 サイクル 3 週間
症例数	41 例 (内訳：男性 30 例、女性 11 例) 年齢構成：60 歳以上 18 例、60 歳以上 23 例 原発性の患者：25 例、再発患者：16 例
評価基準	完全寛解率+部分寛解率：CR+PR 率
有効性	CR+PR 率：53.7% 生存期間 (中央値)：10.8 カ月 反応期間 (中央値)：7.5 カ月 (22 例の反応患者) 全ての患者の 1 年、3 年生存率：59.3%、16.5%
安全性	治療関連死：1 例 (骨髄抑制) 血液学的毒性 (評価例数 41 例) ・白血球減少症：35 例 (Grade 3&4) ・血小板減少症：25 例 (Grade 1&2)、16 例 (Grade 3) 非血液学的毒性 (評価例数 41 例) ・貧血：17 例 (Grade 1&2)、22 例 (Grade 3)、2 例 (Grade 4) ・発熱性好中球減少症：10 例 (Grade 1&2) ・嘔気/嘔吐：36 例 (Grade 1&2)、5 例 (Grade 3)
結論	尿路移行上皮癌の治療には M-VAC、MEC、CMV 療法等の化学療法が用いられてきたが、投与スケジュールが煩雑で、副作用も強い。そこで、動物実験ではシスプラチンとの同時投与で相乗効果があるとされる 5-フルオロウラシルとエトポシド、及び単剤で前治療歴を有する膀胱がん患者に対し 20%の奏効率を発揮すると報告されたイホスファミドを加えた 4 剤併用 (IFEP) 療法を検討したところ、M-VAC 療法での奏効率に比べ CR 率で劣っていた (生存期間中央値、1 年及び 3 年生存率の差なし)。毒性の比較では、M-VAC 療法では Grade 3 以上の白血球減少、血

	<p>小板減少の出現頻度がそれぞれ 58%、21%であるのに対し、IFEP 療法ではそれぞれ 85%、39%とより高度であった。いずれの療法も長期生存率は低く、改善が望まれる。今後、他臓器転移のある症例では、タキソールやゲムシタビン等の薬剤を用いた化学療法に対する期待が高まると考えられる。</p>
文献番号	27
公表文献	Eur J Urology 2007; 52: 1115-22
標題名	Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen.
著者名	Kouno T, Ando M, Yonemori K, et al.
試験デザイン	前向き試験
対象	移行上皮がん (進行性、再発性、プラチナベースの化学療法無効の患者)
治療群	パクリタキセル+カルボプラチン (PC) 併用療法
用法・用量	<p>パクリタキセル：80 mg/m²、IV (1hr)、1、8、15、22、29、36 日 (パクリタキセル投与前にデキサメタゾン 8 mg、Ranitidine 50 mg、クロルフェニラミン 10 mg を投与)</p> <p>カルボプラチン：2 mg·min/ml (AUC)、IV (1hr)、同上 投与日 (Granisetron 3 mg をカルボプラチンの点滴投与前に投与)</p> <p>投与は7週間毎に3回繰返す</p>
症例数	<p>31 例 (内訳：男性 22 例、女性 9 例)</p> <p>年齢：67 歳 (中央値、範囲 51-80 歳)</p>
評価基準	全体の反応率 (OR)、完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR)、安定 (SD)、進行性 (PD)
有効性	<p>OR：32.3% (95%CI、15.8-48.7%)</p> <p>完全寛解：2 例 (6%)、部分寛解：8 例 (26%)</p> <p>無増悪生存 (中央値)：3.7 ヲ月、生存期間 (中央値)：7.9 ヲ月</p>
安全性	<p>評価可能例数 31 例</p> <p>治療関連死 1 例 (好中球減少による敗血症)</p> <p>血液学的毒性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好中球減少症：18 例 (58%) Grade 3&4 <p>非血液学的毒性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・貧血：11 例 (35%) Grade 3&4 ・発熱性好中球減少症：4 例 (9%) Grade 3&4 ・嘔気/嘔吐：1 例 (3%) Grade 3
結論	週 1 回投与の PC 療法は、プラチナベースの化学療法無効の進行性移行上皮がん患者に対する 2nd line の治療法として、処置し易

く、また、有効性も高かった。パクリタキセルとカルボプラチンの併用は、プラチナ剤耐性疾患に対しても同様に有効であり、両剤の併用で相乗的に作用するのかもしれない。

Shinohara らは、PC 療法にイホスファミドを加えた 3 剤で検討し、反応率 75%、無増悪期間 8 ヶ月 (中央値)、全生存期間 22 ヶ月 (中央値) であったことを報告しており、プラチナ剤をベースとする化学療法無効症例には、パクリタキセルとプラチナ化合物 (カルボプラチン) の併用の理論的根拠を深めている。

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

1) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の総説は、PubMed 及び医中誌のデータベースを用いて国内外の文献を検索した際にヒットしたものを調査した。以下に要約を記載した。

a) The role of ifosfamide in the treatment of testicular and urothelial malignancies.

Semin Oncol 1996; 23: 19-27.²⁸⁾

M-VAC 療法 (メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキシソルビシン、シスプラチン) や GC 療法 (ゲムシタビン、シスプラチン) は膀胱がん治療の 1st line として重要な療法であるが、転移性の場合、生存期間は中央値で 1 年と短く、また、標準療法として有効性・安全性とも決して満足とはいえないことから、単剤でも活性のある薬剤の探索が進められてきた。

泌尿生殖器の悪性腫瘍に対するイホスファミドの活性が精巣腫瘍や膀胱がんでは報告されている。精巣腫瘍に比べ、膀胱がん (移行上皮がん) での活性に関する成績は少ないが、日本及びエジプトでの、これまでに治療を受けたことのない患者でのイホスファミドの治療成績は、全体の奏効率で、それぞれ 30% 及び 40% であったとの報告がある。化学療法をこれまでに受けたことのない患者 (26 例) を対象とした米国の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の治験では、イホスファミド 3.75 g/m^2 の 2 日間投与群で高度 (Grade 3 と 4) の腎毒性と中枢神経障害が 26 例中 9 例にそれぞれ発現し、治験途中より投与スケジュールを 1.5 g/m^2 、5 日間投与に変更を余儀なくされている。この変更により Grade 4 の中枢神経障害の発現は低減したが、Grade 3 と 4 の中枢神経障害の全体の発現率は変わらなかった。しかし、腎毒性は減少し、全体の反応率は 20% (95%CI、10-32%)、完全寛解は 30 例中 5 例に、また部分寛解は 6 例に見られたとの報告であった。それゆえ、イホスファミドは膀胱がん治療における 6 つの新しい薬剤のうちの 1 つに数えられ、イホスファミドと他剤との併用療法の有効性、安全性に関する治験が行われている。

インディアナ大学で実施したビンブラスチン、イホスファミド、硝酸ガリウムの併用 (VIG) 療法では、67%の反応率が、また、ECOG が実施した確認のため実施した試験では 56%の反応率であった。

未治療患者を対象に単施設で実施した Phase 2 試験で、イホスファミド、エトポシド、エピルビシン、ビノレルビン/5-フルオロウラシルの併用療法が検討され、その際の反応率は 30 から 60%であった。これとは別に、M-VAC 療法に不応の患者を対象に、イホスファミド、ビンブラスチン、硝酸ガリウムの併用 (VIG) 療法 が Phase 2 試験として実施された。この試験では、18 例 (67%) の患者に客観的反応 (95%CI、48-84%) がみられ、化学療法のみで 5 例が完全寛解に至り、反応期間 (中央値) は 20 ヶ月であった。この療法を検証する目的で、ECOG は Phase 2 試験として、予後因子不良の 40 例の患者を対象に、3 薬剤の投与量を 20%減量して行なった。その結果、17 例 (56%、95%CI、40-71%) に客観的 (他覚的) 反応がみられ、6 例が完全寛解となった。しかし、毒性は強く、Grade 3 と 4 の好中球減少症 (含 13%の発熱性好中球減少症) が 45%、貧血が 38%、高度の心毒性が 13%、高度の中枢神経障害が 5%の患者にみられ、2 例が毒性により死亡している。現在、VIG 療法の検討は行われていないが、イホスファミド+パクリタキセル、イホスファミド+シスプラチン+パクリタキセルといった併用療法が鋭意検討されている。

イホスファミド単剤での尿路上皮がんに対する有効性は疑いの余地はないが、1st line 或いは 2nd line 以降での併用療法における正確な役割は依然として明らかにされていない。

b) Ifosfamide in the treatment of bladder cancer.

Semin Oncol 1996; 23:50-5²⁹⁾

進行性膀胱がんの化学療法は、歴史的にはシスプラチンをベースとする併用療法 (M-VAC 療法、GC 療法) が基本となっているが、これらの療法の有効性・安全性の限界も広く認識されている。この限界に呼応して、他の薬剤が検討され、イホスファミドを始めとして多くの薬剤で膀胱がんに対する活性が証明されている。

古い Phase 2 試験の成績ではあるが、未治療の患者を対象としたイホスファミド単剤での反応率は 40%であったことが示されている。近年になって、事前に化学療法を受けた患者では、イホスファミドの用量制限毒性として、中枢神経毒性、腎毒性、骨髄抑制がみられ、反応率は 20%であることが ECOG の治験により示された。こうした背景の下、イホスファミドとビンブラスチン、硝酸ガリウムとの併用療法や他剤との併用療法の検討が進行中である。

しかしその一方で、進行性の膀胱がん治療におけるイホスファミドの正確な役割は不明である。膀胱がん患者における腎不全の発現頻度が、本疾患治療でのイホスファミドの役どころを制限するかもしれない。

c) The systemic treatment of advanced and metastatic bladder cancer.

Lancet Oncol 2003; 4: 489-97.³⁰⁾

膀胱がんは2番目に高頻度にみられる平凡な生殖器の腫瘍で、病的状態や死亡の大きな原因となる。術前化学療法や補助化学療法の治験では、これらの療法は一般的に次善のデザイン(レジメン)であること、評価するに十分な症例数でないことから、延命効果を示すには至っていない。新しい薬剤の導入にもかかわらず、転移性の場合、QOLは改善されてはいるものの、生存期間は中央値で1年である。プラチナ剤は可能な限り併用化学療法の治験に組入れるべきである。薬剤強度を最大とし、有効性を改善するために、種々の投与スケジュールで2剤或いは3剤の組合せで、ゲムシタビン、タクサン、イホスファミドやプラチナ剤の役割を検討する試験が行なわれているが、その検証ためには、大規模Phase 3試験が必要である。

現在の腫瘍、結節、転移のStaging systemは、これまでの治療の有無に関わらず、膀胱がん患者の転帰を予測するには不十分である。臨床転帰予測における分子予測マーカーの役割を明確にするために、Phase 2や3の治験にこの評価を取り入れるべきである。将来の治験では、治療群間の背景因子の不均衡によるバイアスを避けるため、リスク因子の数によって患者を層別化するとともに、注意深く患者を選択すべきである。

d) Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003; 361: 1927-34.³¹⁾

術前化学療法が浸潤性膀胱がん患者の生存期間を改善するか否かについて、すでに3000人以上の患者で無作為化対照試験が行われているが、今だに議論が続いている。そこで、膀胱がん患者の生存期間に術前化学療法が影響するか否かを評価するため、系統的レビューとメタ・アナリシスを行なった(なお、本報告にはイホスファミドを用いた併用化学療法に関する記載はなかった)。

プラチナ剤を基本とする併用化学療法は、全生存に大きなベネフィットを示した(併合ハザード比[HR] 0.87、95%CI: 0.78-0.98、P=0.016);具体的には、13%の死亡リスクの低下、5年時点で全生存45%から50%の増加となる5%絶対利益)。この効果は局所治療の種類に関わらずみられ、患者のサブグループ間でも変わらなかった。シスプラチン単剤での治療を含め、全トリアルでのHRは、術前化学療法の有効性を支持する傾向にあった(HR 0.91、95%CI: 0.83-1.01)が、有意ではなかった(P=0.084)。プラチナ剤を基本とする併用化学療法は有益だが、プラチナ剤単剤での治療を支持する証拠は得られなかった;事実、これらのグループの試験間で、効果に有意な差がみられた(P=0.044)。

メタ・アナリシスにより、浸潤性膀胱がん患者に対する併用療法での術前化学療法は、患者の生存期間を改善することが明らかとなった。

e) Cochrane Prostatic Diseases and Urologic Cancers Group. Adjuvant

chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). 2006³²⁾

シスプラチンを基本とする併用化学療法に割付けられた全患者の90%、全適格患者の66%に相当する491例(6つの治験)の成績を用いメタ・アナリシスを行なった(検出力は、明らかに低かった)。生存に関する全体のハザード比0.75(95%CL、0.60-0.96、P=0.019)は、化学療法を施行した場合、対照群と比べ死亡リスクは25%相対的に低下することを示唆している。コックス回帰分析は、患者背景の小さな不均衡は化学療法支持の結果にバイアスをかけないことを示唆しているが、治療群に割付けられながらも治療を受けなかった、或いは救済化学療法を受けなかった患者の早期に中止した治験の影響については明確ではない。

個々の患者のメタ・アナリシスは、浸潤性膀胱がん治療の補助化学療法の役割について、現在利用可能な最善のエビデンスを提供してくれるが、現時点で信頼できる根本的な治療法の決定的証拠を得るには不十分である。このような結果は、緊急且つ更なる補助化学療法の研究の必要性を強調している。補助化学療法に関して何らかの厳密な結論を引き出すにあたっては、適切な大きさの無作為化試験の成績が必要であろう。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Cancer -Principles & Practice of Oncology- 9th Edition³³⁾ (2011) Chapter 95

DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Lippincot Williams & Wilkins

イホスファミドに関する治療法に言及した記載は無かったが、以下の記載があった。

膀胱がんの病期により治療方針は異なるが、Treatment of Nonmuscularis Propria Invasive Bladder Cancer (Ta, Tis, T1) の非浸潤の場合には、外科的切除(TURBT)、放射線療法、免疫療法(BCG)、インターフェロン療法、抗がん剤(マイトマイシンC、ドキソルビシン、ゲムシタビン)の膀胱注入療法などがある。抗がん剤の膀胱注入は、再発率の低減や進展の抑制に有効であるが、これらの薬剤が長期間に亘って低減や抑制を全うするかどうかについては、明確な答えはない。

筋層に浸潤した病期の膀胱がんには、TURBT、TURBTに放射線と化学療法の併用、TURBTと化学療法の組合せで治療が行なわれており、組合せの抗がん剤として、シスプラチン単剤、ゲムシタビン単剤、メトトレキサート+シスプラチン+ビンブラスチン(MCV)併用、シスプラチン+カルボプラチン併用、シスプラチン+5-フルオロウラシル併用、パクリタキセル+シスプラチン併用、シスプラチン+ゲムシタビン併用等が記載されていた。

切除不能の転移に至った膀胱がんは、化学療法での治療が行なわれるが、

シスプラチンを基本とする M-VAC 療法、CMV 療法 (シスプラチン+メトトレキサート+ビンブラスチン)、GC 療法 (ゲムシタビン+シスプラチン) がよく用いられている。しかし、治療後の生存期間は 12 ヶ月 (中央値) で満足できる状況ではない。現在、多くの試験を通して種々のレジメンが検討されており、反応率の最も良い療法のシスプラチン+ゲムシタビン+パクリタキセルの 3 剤併用療法は、反応率 78%、生存期間 (中央値) 15.8 ヶ月であった。CR 率や生存率の向上を目的に、レジメンの検討が継続して行われている。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版³⁴⁾

尿路がん (腎盂、尿管、膀胱) の死亡数では膀胱がんが最も多く、7 割以上を占める。TNM 分類により治療法を決定する。化学療法は病期により、以下のように使い分けられている。

Ta ならびに T1 期では抗がん剤の膀胱内注入療法として、マイトマイシン C、アドリアマイシン、ピラルビシン、エピルビシンが用いられている。TUR 直後の単回の抗がん剤の膀胱内注入は低侵襲で経済的にも負担は少なく、再発率を有意に抑制する。

T2 以上 (転移のない浸潤がん) では、放射線療法との組合せで、シスプラチン+メトトレキサート+ビンブラスチンの併用やシスプラチン単剤で治療が行われているが、統一されたものはなく、検討課題は多い。しかし、膀胱全摘ができない症例などでは放射線療法+薬物療法は積極的に考慮すべき有効な治療法である。なお、膀胱全摘の術前薬物療法として、メトトレキサート+アドリアマイシン+ビンブラスチン+シスプラチン (M-VAC 療法) を 3 コースすることによりわずかながら予後改善が得られるとの報告がある。

T4 (転移を有する膀胱がん) では、M-VAC 療法が代表的で 1985 年の報告以来、尿路上皮がんの全身薬物療法のスタンダードとして広く施行されてきた。その奏効率は未治療の尿路上皮がんでは CR が 25%、PR+CR で 70%とされており、現在でもこの成績を明らかに凌駕する薬物療法は出ていない。最近ではゲムシタビン+シスプラチン (GC 療法) 療法で M-VAC 療法と同等の成績が得られ、かつ副作用の程度や頻度が低いことがランダム化比較試験で示され、今後 GC 療法が尿路上皮がんに対する標準薬物療法となる可能性がある。実際、2008 年の NCCN ガイドラインでは転移例や局所進展例に対する薬物療法は GC 療法を第一選択としている。しかしながら、転移例や局所進展がんでは未だ GC や M-VAC 療法を加えても予後不良であるため、新規抗がん剤を用いた新たなレジメンが試みられている。たとえば、①パクリタキセル+シスプラチン、②ゲムシタビン+パクリタキセル+シスプラチン、③パクリタキセル+イホスファミド+シスプラチン、④ゲムシタビン+パクリタキセル+カルボプラチン、⑤ゲムシタビン+ドセタクセル+シスプラチン等が報告されている。特に、②~④は M-VAC 療法と同等の成績と報告されているが、

いずれも症例数が少なく今後のランダム化比較試験や大規模研究の結果が待たれる。

2) メルクマニュアル 18版³⁵⁾

イホスファミドに言及した記載はなく、以下の療法が記載されていた。

治療は、外科手術、焼灼術、膀胱内注入、または化学療法である。膀胱の筋層の浅い浸潤を含む早期の表在性癌は、経尿道的切除又は焼灼術で完全に除去できる。ドキソルビシン、マイトマイシンC又はチオテパ（まれに使用される）等の化学療法薬の膀胱への反復注入は、再発のリスクを低下することがある。

4) 今日の治療指針 2011年版³⁶⁾

転移性膀胱がん治療の1st line としてM-VAC療法とGC療法の記載があった。いずれも有効性に大きな差はなく、5年生存率は5%程度、根治は困難だが、腎毒性の弱いGC療法が好んで処方されることが多いとのことであった。イホスファミドに言及した記載はなかった。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国

- ・ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bladder Cancer Version 1.2012⁸⁾

現時点で2nd line 以降のレジメンは無いと断った上で、1st line での治療内容に応じて選択可能な緩和的化学療法の選択肢として、他の薬剤名とともにイホスファミドが挙げられていた。5頁に記載済み

- ・ Oncologist-approved cancer information from the American Society of Clinical Oncology³⁷⁾ (Approved by the Cancer.Net Editorial Board, 04/11) 米国臨床腫瘍学会

膀胱がん治療に携る医師のために ASCO の作成した Oncologist-approved cancer information には以下の記載があったが、イホスファミドに言及した記載は無かった。

治療には外科療法、放射線療法、免疫療法に加え、化学療法がある。化学療法は更に膀胱内療法と全身療法があり、幾つかの薬剤が有効である。どの薬剤が或いはどの薬剤との組合せが有効かを決定するために、多くの化学療法レジメンが臨床試験を通して検討されている。一般に単剤より併用治療の方が有効である。外科処置の前或いは後のいずれの時期に化学療法を行なうべきか、現在も検討中である。

限局性の浸潤性膀胱がんの場合、M-VAC 療法、GC 療法が標準療法であるが、① 異なる薬剤との組合せ、② 実施中の療法での異なる投与量、③ 外科処置の前或いは後の化学療法、④ 放射線療法と単剤或いは他剤併用との組合せ等の工夫をしながら、検討が続けられている。

再発、或いは転移性の膀胱がんの場合、臨床試験への参加も有効である。転移性では完治させる療法は無く、治療の最終目標は、がんの進行の遅延、縮小、症状緩和、或いは出来るだけ余命を伸ばすことである。M-VAC 療法、GC 療法は治療に耐えることのできる患者に対しては、現在、標準療法であるが、医学的な理由でこれらの療法を受けることのできない患者には、他の薬剤や組合せがある。レジメンの変更や新規レジメンが患者の余命延長や QOL の改善に有効か否か、臨床試験で検討中である。転移性膀胱がんの患者は、相対的に治療の選択肢が少ないので、臨床試験への参加は治療のベストオプションかもしれない。

・ PDQ[®] (Cancer Information Japan: 日本語版)³⁸⁾

「膀胱がんの治療 (医療専門家向け)」の中に「病期ごとの治療選択肢」サブ項目があり、そこに再発膀胱がんの化学療法による治療法として以下の記載があった。

再発性の移行上皮がん患者において、多剤併用化学療法によって高い奏効率が得られており、時に完全奏効も認められている。進行性膀胱がんにおいて M-VAC (メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、及びシスプラチン) 療法とシスプラチン単剤療法とを比較したランダム化試験の結果は、奏効率と生存期間中央値の両方において M-VAC 療法が有意に優れていることを示している。この共同研究グループ試験における M-VAC の全奏効率は 39%であった。転移性膀胱がんに対し活性の明らかにされているこれ以外の化学療法剤には、パクリタキセル、イホスファミド、硝酸ガリウム、ゲムシタビン、及びペメトレクスドがある。シスプラチンによる治療歴がある患者においては、イホスファミド、ガリウム、及びペメトレクスドの活性は限られていることが示されている。

2) 英国・独国・仏国

・ The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic Cancer.

Eur Urology 2009; 55: 815-25.¹⁰⁾

現時点で、「2nd line としての標準的化学療法を提供するに十分な成績は得られていない」との記載があり、イホスファミドに言及した記載は無かった。

・ ESMO Guideline (欧州臨床腫瘍学会)³⁹⁾

イホスファミドに言及した記載は無く、1st line と 2nd line での治療法の現状が記載されていた。

1st line では、シスプラチンに忍容性のある患者では、シスプラチンとの併用療法 (GC 療法：ゲムシタビン+シスプラチン、M-VAC 療法：メトトレキサート+ビンブラスチン+アドリアマイシン+シスプラチン) が標準療法となる。G-CSF と併用する高用量 M-VAC 療法は、限定的な進行性疾患の患者では選択肢の一つとなりうる (標準的な M-VAC 療法よりも毒性は弱く、且つ、高い反応率が得られる)。こうした患者での生存期間 (中央値) は、~14 ヶ月である;すなわち、長期無病生存は~15%の患者で、骨盤転移患者 6.8% と比べ、リンパ節のみの転移患者では 20.9%であることが報告されている。GC 療法は M-VAC 療法と比べ、毒性は弱い。現在、生存期間の改善は、新規の 3 剤併用療法、4 剤併用療法、強化連続化学療法をもってしても達成されていない。

2nd line では、Phase 2 試験として多くの単剤療法や併用療法が検討されているが、結果に大きな違いがある。併用療法は反応率は高いが、無進行生存期間は、単剤でも併用でもいずれの療法でも短い。ヨーロッパでは唯一、ビンフルニン (新規第 3 世代ビンカルカロイド) が承認されているが、他の薬剤に本剤と同様のベネフィットがあるかどうかは不明である。

3) 加国

Canadian guidelines for treatment of non-muscle invasive bladder cancer: a focus on intravesical therapy. Can Urol Assoc J 2010; 4: 168-73.¹²⁾

加国では 1st line 療法としては MMC 療法 (ドキソルビシン、エピルビシン、マイトマイシン C) の併用療法を推奨しているが、2nd line として推奨する特定の救済化学療法の記載は無かった。また、イホスファミドに言及した記載も無かった。

4) 豪国

ガイドラインは策定されていないが、豪国のがん関連 website (Cancer Council Australia) には Bladder cancer の項があり、その中で切除不能の膀胱がんの治療法の 1 つにプラチナ製剤とゲムシタビンの併用療法の記載があった。しかし、イホスファミドに言及した記載は無かった。

<日本におけるガイドライン等>

1) 膀胱がん診療ガイドライン (癌治療学会編)⁴⁰⁾

Available from <file:http://minds.jcqh.c.or.jp/stc/0076/1/0076_G0000211_0001.html>

「VI. 全身化学療法」の総論の項に、M-VAC 療法、GC 化学療法、両療法の適応・レジメ・治療効果・有効性、術前化学療法と補助化学療法の意義や治療効果の記載があったが、イホスファミドに言及した記載は無かった。

(5) 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 (上記 (1) 以外) について

1) 特になし

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 膀胱がんに対する本剤の有効性については、国内外でこれまでに実施された臨床試験の成績から、単剤^{13,14)}でも他剤との併用^{15-19,21,24)}でも有効との報告はあるが、医療先進国 6 カ国のガイドライン及び教科書に膀胱がん治療におけるイホスファミドのレジメンを標準療法とする記載は確認できなかった。また、文献調査でも、他剤との併用レジメンは Phase 2 段階にあり、標準療法の位置付けにはなかった。

このため、膀胱がんをイホスファミドの効能・効果に追加することは適切ではないと判断した。

<要望用法・用量について>

1) 学会の要望用法・用量の「イホスファミドとして 1 日 1.5~3.75 g/m² (30~60 mg/kg) を 2~5 日間連日点滴静注又は静脈内に注射する。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」は、NCCN ガイドラインに引用されている Witte RS, et al の掲載論文 (J Clin Oncol 1997; 15: 589-93: 要望-1) を根拠としていますが、この論文の中でイホスファミド 3.75 g/m² をメスナ 2.25 g/m² とともに、IV で 2 日間連続投与 (1 サイクル: 3 週間) したところ、重い腎毒性や中枢神経障害が発現し、減量 (イホスファミド 1.5 g/m²、メスナ 0.75 g/m²) を余儀なくされたとの記載がありました。下表に国内で実施された膀胱がんを対象としたイホスファミドの臨床試験の概要を示しましたが、多くの報告でイホスファミドは他剤との併用で 1.2~2.0 g/m² の範囲で用いられています。この用量範囲でも、Grade 3 や 4 の血液学的毒性 (好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、顆粒球減少症) や非血液学的毒性 (貧血、食欲不振、脱毛) の発現が少なからず見られますが、個々の事象については既に添付文書にも記載されており、忍容性についても大きな問題は無かったとの記載がありました。したがって、併用療法におけるイホスファミドの用量は 1.2~2.0 g/m² が適切ではないかと考えています。更に、国内外の臨床試験成績及び診療ガイドライン・教科書の調査から、膀胱がんの治療は単剤ではなく他剤との併用療法が主流で、M-VAC 療法や GC 療法が標準療法として推奨されていることから、用法の点も含めて学会の要望する用法・用量をそのまま受け入れることはできないと考えています。

<臨床的位置づけについて>

1) 膀胱がんに対する標準化学療法は、M-VAC 療法や GC 療法であり、海外同

様国内も、患者の多くはいずれかの療法で治療されていると考えられます。しかしながら、下表に示したように、近年、国内でも少数症例での検討ではありますが、イホスファミドと他剤との新しい組合せで、有効性、安全性が Phase 2 レベルで検討されている事実もあり、 $1.2\sim 2.0\text{ g/m}^2$ の用量で M-VAC 療法や GC 療法に劣らぬ成績 [反応率 (CR+PR 率) : 40~75%] も得られています。したがって、この用量範囲内であれば、他剤との併用でリスクを上回るベネフィットが得られ臨床的位置付けは高いと考えますが、現時点で、イホスファミドを含む併用療法を標準療法と言うには検証試験が行なわれていないため時期尚早の感があり、日本人を対象としてある程度の規模の試験を実施し、有効性、安全性のエビデンスを収集する必要があると考えます。

表 膀胱がんを対象としたイホスファミドの国内臨床試験の概要
 -特に、用量と安全性について-

No.	報告者	療法	成績
1	Kitamura ら	【パクリタキセル+イホスファミド+ネダ プラチン併用療法】 イホスファミド： $1.5\text{ }\mu\text{m}^2$ 、IV(4hr)、1-3 日間 (総量 4.5 g/m^2 、なお、メスナをイホ スファミド投与と同時に 300 mg/m^2 、その 後、3 時間目、6 時間目に投与。他にパク リタキセル、デキサメタゾン、ジフェンヒ ドラミン、ネダプラチンとの併用	M-VAC 療法、GC 療法無効の膀 胱がん患者 45 例での成績 有効性：反応率*40% 安全性：毒性に起因する死亡例 なし 血液学的毒性 (Grade 3&4) ・好中球減少症：43 例 (95.6%) ・白血球減少症：42 例 (95.5%) ・血小板減少症：8 例 (17.8%) 非血液学的毒性 (Grade 3) な お、Grade 4 に該当する毒性はな し ・食欲不振：2 例 (4.4%) ・AST/ALT 上昇：1 例 (2.2%)
2	Shinohara ら	【パクリタキセル+イホスファミド+ネダ プラチン併用療法】 イホスファミド： $1.5\text{ }\mu\text{m}^2$ 、IV(1hr)、1-3 日間 (総量 4.5 g/m^2 、なお、メスナをイホ スファミド投与と同時に 300 mg/m^2 、その 後、3 時間目、6 時間目に投与。他にパク リタキセル、デキサメタゾン、ジフェンヒ ドラミン、ネダプラチンを投与	尿路上皮がん (再発性、シスプ ラチンベースでの化学療法に無 効の患者) 32 例での成績 有効性：反応率*75% 安全性：治療関連死なし 血液学的毒性 ・顆粒球減少症：26 例 (81%、 Grade 4)、6 例 (19%、Grade 3) ・血小板減少症：2 例 (6%、Grade 4)、6 例 (19%、Grade 3)、5 例 (16%、Grade 2) 非血液学的毒性 ・貧血：2 例 (6%、Grade 4)、4 例 (13%、Grade 3)、4 例 (13%、 Grade 2) ・神経障害：9 例 (28%、Grade 2) ・筋肉痛/関節痛：3 例 (9%、Grade 2) ・倦怠感：1 例 (3%、Grade 2) ・脱毛：32 例 (100%、Grade 3)
3	Fukui ら	【イホスファミド+フルオロウラシル+ エトポシド+シスプラチン併用療法】 イホスファミド： 2.0 g/m^2 、IV、1-3 日間、 他に 5-フルオロウラシル、エトポシド、シスプ ラチン、 膀胱保護剤 (マンニトールを含む水)、IV	尿路上皮がん (転移性、化学療 法無効) 29 例での成績 有効性：反応率*50~65% 安全性：有害事象 血液学的毒性 ・白血球減少症：26 例 (89.6%) Grade 3&4

		1 サイクルは 3 週間	<ul style="list-style-type: none"> ・血小板減少症：13 例 (44.8%) Grade 3&4 非血液学的毒性 ・貧血：14 例 (48.3%) Grade 3 ・嘔気/嘔吐：5 例 (17.2%) Grade 3 ・下痢：1 例 (6.9%) Grade 3 ・脱毛：15 例 (51.7%) Grade 3 ・神経障害：1 例 (3.4%) Grade 3
4	前澤 ら	<p>【イホスファミド+エトポシド+シスプラチン+5-フルオロウラシル併用療法】 <u>イホスファミド：2.0 g/m²、IV、1-3 日間</u> 他に 5-フルオロウラシル、エトポシド、シスプラチン、メスナを投与。1 サイクル 3 週間</p>	<ul style="list-style-type: none"> 尿路上皮がん (進行性) 41 例での成績 有効性：反応率*53.7% 安全性：治療関連死：1 例 (骨髄抑制) 血液学的毒性 (評価例数 41 例) ・白血球減少症：35 例 (Grade 3&4) ・血小板減少症：25 例 (Grade 1&2)、16 例 (Grade 3) 非血液学的毒性 (評価例数 41 例) ・貧血：17 例 (Grade 1&2)、22 例 (Grade 3)、2 例 (Grade 4) ・発熱性好中球減少症：10 例 (Grade 1&2) ・嘔気/嘔吐：36 例 (Grade 1&2)、5 例 (Grade 3)

* 反応率：CR+PR 率

1. Cancer Sci 2011; 102: 1171-5 : 企業-21
2. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 58: 402-7 : 企業-22
3. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 48: 88-93 : 企業-23
4. 日泌尿会誌 2002; 93: 727-35 : 企業-24

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1)

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 「企業-1」
- 2) 米国 AHFS Drug Information 2010 「企業-2」
- 3) 英国添付文書 「企業-3」
- 4) 独国添付文書 「企業-4」
- 5) 仏国添付文書 「企業-5」
- 6) 加国添付文書 「企業-6」
- 7) 豪国添付文書 「企業-7」
- 8) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology
"Bladder Cancer" Version 1.2012 「要望-1」
- 9) Witte RS, Elson P, Bono B, et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 589-93. 「企業-8」
- 10) Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol.* 2009; 55: 815-25.
「企業-9」
- 11) British Association of Urological Surgeons Section of Oncology, and British Uro-oncology Group. MDT (Multi-disciplinary Team) Guidance for Managing Bladder Cancer. 2009. 2nd Edition 「企業-10」
- 12) Canadian guidelines for treatment of non-muscle invasive bladder cancer: a focus on intravesical therapy. *Can Urol Assoc J.* 2010; 4: 168-73. 「企業-11」
- 13) Witte RS, Elson P, Bono B, et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 589-93. 「企業-12」
- 14) Gad-el-Mawla N, Hamza MR, et al. Chemotherapy in invasive carcinoma of the bladder — A review of phase 2 trials in Egypt — . *Acta Oncologica* 1989; 28: 73-6. 「企業-13」
- 15) Pagliaro LC, Millikan RE. Tu Shi-Ming, et al. Cisplatin, Gemcitabine, and Ifosfamide As Weekly Therapy: A Feasibility and Phase II Study of Salvage Treatment for Advanced Transitional-Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2965-70. 「要望-2」
- 16) Bajorin DF, McCaffrey, Hilton S, et al. Treatment of patients with transitional-cell carcinoma of the urothelial tract with ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin: A phase 2 trial. *J Clin Oncology* 1998; 16; 2722-27. 「企業-14」
- 17) Dreicer R, Propert KJ, Roth BJ, et al. Vinblastine, Ifosfamide, and Gallium Nitrate — An active new regimen in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 1997; 79: 110-114. 「企業-15」
- 18) Chia-Chi Lin, Chih-Hung Hsu, Chao-Yuan Huang, et al. Gemcitabine and ifosfamide as a second-line treatment for cisplatin-refractory metastatic urothelial carcinoma: a phase 2 study. *Anti-cancer Drugs* 2007; 18: 487-91.

「企業-16」

- 19) Sweeney CJ, Williams SD, Finch DE, et al. A phase 2 study of paclitaxel and ifosfamide for patients with advanced refractory carcinoma of the urothelium. *Cancer* 1999; 86: 514-8. 「企業-17」
- 20) Pronzato P, Vigani A, Pensa F, et al. Second line chemotherapy with ifosfamide as outpatient treatment for advanced bladder cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 519-21. 「企業-18」
- 21) Einhorn LH, Roth BJ, Ansari R, et al. Phase 2 trial of vinblastine, ifosfamide, and gallium combination chemotherapy in metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2271-6. 「企業-19」
- 22) 太田黒和生、上田公介、和志田裕人、他。泌尿器系悪性腫瘍に対する Z4942 (Ifosfamide) の臨床評価。 *泌尿紀要* 1981; 27: 459-69. 「企業-20」
- 23) Kitamura H, Taguchi K, kunishima Y, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin as second-line treatment for patients with metastatic urothelial carcinoma: A phase II study of the SUOC group. *Cancer Sci* 2011; 102: 1171-5. 「企業-21」
- 24) Shinohara N, Harabayashi T, Suzuki S, et al. Salvage chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin in patients with urothelial cancer who had received prior cisplatin-based therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 58: 402-7. 「企業-22」
- 25) Fukui I, Yonese J, Tsukamoto T, et al. Combination chemotherapy with ifosfamide, 5-fluorouracil, etoposide and cisplatin for metastatic urothelial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 48: 88-93. 「企業-23」
- 26) 前澤 卓也、米瀬 淳二、塚本 哲郎、他。進行性尿路上皮癌に対する IFEP 化学療法: その治療成績ならびに効果判定における腫瘍マーカー測定の有用性の検討。 *日泌尿会誌* 2002; 93: 727-35. 「企業-24」
- 27) Kouno T, Ando M, Yonemori K, et al. Weekly paclitaxel and carboplatin against advanced transitional cell cancer after failure of a platinum-based regimen. *Eur J Urology* 2007; 52: 1115-22. 「企業-25」
- 28) Roth BJ. The role of ifosfamide in the treatment of testicular and urothelial malignancies. *Semin Oncol* 1996; 23: 19-27. 「企業-26」
- 29) Roth BJ. Ifosfamide in the treatment of bladder cancer. *Semin Oncol* 1996; 23:50-5. 「企業-27」
- 30) Hussain SA and James ND. The systemic treatment of advanced and metastatic bladder cancer. *Lancet Oncol* 2003; 4: 489-97. 「企業-28」
- 31) Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1927-34. 「企業-29」
- 32) Cochrane Prostatic Diseases and Urologic Cancers Group. Adjuvant

chemotherapy for invasive bladder cancer (individual patient data). Cochrane review 2006 「企業-30」

33) De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer 「企業-31」

34) 日本臨床腫瘍学会編 新臨床腫瘍学 (改訂第2版) 南江堂 「企業-32」

35) メルクマニュアル 18版 (日本語版) 「企業-33」

Available from < <http://merckmanual.jp/mmpej/sec17/ch241/ch241b.html?qt=%E8%86%80%E8%83%B1%20%E3%81%8C%20%E3%82%93%20&alt=sh>>

36) 山口徹、北原光夫、福井次矢、他。今日の治療指針 2011年版 医学書院 「企業-34」

37) Cancer. Net Editorial Board. Bladder Cancer 2011 「企業-35」

38) PDQ[®] (Cancer Information Japan: 日本語版) 「企業-36」

Available from

<<http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/types/results2.jsp?hlno=8&hsno=0804>>

39) Bellmunt J, Orsola A, Wiegel T, Guix M, Santis MD, Kataja V. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 22: vi45-9. 「企業-37」

40) 膀胱がん診療ガイドライン (日本癌治療学会編) 「企業-38」

Available from < http://www.jsco-cpg.jp/guideline/17.html#V_01>

41) C J Logothetis, F H Dexeus, L Finn, et al. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990, 8; 1050-5. 「企業-39」

42) P J Loehrer Sr, L H Einhorn, P J Elson, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992, 10; 1066-73. 「企業-40」

43) C.N. Sternberg, P.H.M. de Mulder, J.H. Schornagel, et al. Randomized Phase III Trial of High-Dose-Intensity Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin (MVAC) Chemotherapy and Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor Versus Classic MVAC in Advanced Urothelial Tract Tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer. Protocol No. 30924. *J Clin Oncol* 2001, 19; 2638-46. 「企業-41」

44) C.N. Sternberg*, P. de Mulder, J.H. Schornagel, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006 42; 50-4. 「企業-42」

45) Hans von der Maase, Lisa Sengelov, James T. Roberts, et al. Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2005 23; 4602-8. 「企業-43」