

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本リンパ網内系学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2位 (全10 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>イホスファミド</p>
	<p>販売名</p>	<p>イホマイド</p>
	<p>会社名</p>	<p>塩野義製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本血液学会 (選定理由) 造血器悪性腫瘍であるため</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>悪性リンパ腫(初発例、再発・難治例を含む)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>(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0.8 g/m²~3 g/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</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>

<p>「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、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>再発・難治性悪性リンパ腫、特にアグレッシブリンパ腫では化学療法が奏効しない場合、致命的な状態に至りうる。バーキットリンパ腫やNK細胞リンパ腫など適切な治療選択が行われない場合、特に生命予後が不良な病型がある。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等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えられる</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>再発・難治性悪性リンパ腫に対する救済化学療法として、DeVIC療法(デキサメタゾン、エトポシド、イホスファミド、カルボプラチン)やICE療法(イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)などのイホスファミドを含む多剤併用化学療法が既に日常診療として行われている。一方、バーキットリンパ腫の初発例では CHOP 療法（シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン）などの他の悪性リンパ腫に対して有効な多剤併用化学療法が無効であるが、CODOX-M/IVAC (シクロフォスファミド、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、メソトレキセート、イホスファミド、エトポシド)療法を用いることで治癒率の向上がみられている。また、NK細胞リンパ腫の初発例も同様に CHOP 療法が無効であるが、限局期NK細胞リンパ腫では減量DeVIC療法と放射線療法の併用、進行期および再発・難治NK細胞リンパ腫では SMILE 療法(デキサメタゾン、メソトレキセート、イホスファミド、アスパラギナーゼ、エトポシド)が有効で、予後改善につながる事が最近の臨床試験の結果、明らかになっている。これら治療はすでに実地診療において広く用いられるようになっている。以上から、<u>イホスファミドは上記の悪性リンパ腫に対する治療薬として代替療法はなく、必要不可欠の薬剤と位置づけられる。</u></p>
<p>備考</p>	<p>医療品の適応外使用に関わる保険診療上の取り扱いに関する通達(平成21年9月15日付保医発0915第1号)において平成21年9月15日付で社会保険診療報酬支払基金審査情報提供検討委員会よ</p>

	り審査情報提供として、「イホスファミド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」という見解が発表されているが、上記疾患は未だイホスファミドの適応症として認可されていない。
--	---

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 checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	IFEX (Baxter)
		効能・効果	他の抗悪性腫瘍薬との併用で、胚細胞性精巣腫瘍の 3rd line 化学療法に適用する。
		用法・用量	静脈内に 5 日間連続、1.2 g/m ² での投与が推奨されている。治療は 3 週間ごとに繰り返すか、あるいは血液毒性からの回復を待ってから行う (血小板数 ≥ 100,000/μL、WBC 数 ≥ 4,000/μL)。ただし、悪性リンパ腫に対しては未承認のため、悪性リンパ腫に対する用量・用法は記載なし。
		備考	悪性リンパ腫に対しては未承認。
	英国	販売名 (企業名)	Ifosfamide (Baxter)
		効能・効果	悪性腫瘍の治療に使用する。幅広い悪性腫瘍に対し単剤で他覚的にある程度の効果を有する。本剤は他の細胞障害性薬、放射線あるいは手術と併用して使用する。
		用法・用量	投与量、投与経路、投与間隔は腫瘍の種類、ステージ、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。 【一般的な用法・用量】 a) 8~12 g/m ² /日を均等分割し、3~5 日間静脈内投与する。投与間隔は 2~4 週間。 b) 5~6 g/m ² (最大 10 g) を 24 時間点滴投与する。投与間隔は 3~4 週間。 【小児】 投与量、投与経路、投与間隔は腫瘍の種類、

		<p>ステージ、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) 5 g/m² を 24 時間静脈内投与 b) 9 g/m²/日を均等分割し、5 日間投与 c) 9 g/m² を 72 時間静脈内投与</p> <p>いずれも投与間隔は 3 週間</p>
	備考	承認された効能はがん種を特定していない。
独国	販売名 (企業名)	HOLOXAN (Baxter)
	効能・効果	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>
	用法・用量	難治性疾患への投与： 1 日 1.2~2.4 g/m ² を連続 5 日間静注する。又は単回投与として、一般的には 5 g/m ² 体表面積を 24 時間持続注入する。ただし、1 サイクルあたり 8 g/m ² 体表面積を超えないこと。静脈内注入では最大 4% IFO-cell [®] 溶液を使用すること。
	備考	悪性リンパ腫に対する承認あり (1976 年)
仏国	販売名 (企業名)	IFOSFAMIDE (Baxter, 他販売企業名は不明)
	効能・効果	小児及び成人における軟組織肉腫及び骨原発性肉腫 <ul style="list-style-type: none"> - <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
	用法・用量	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

		<p>ならない。</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細胞増殖抑制剤と併用され、3~5 日の短いサイクルが 3~4 週ごとに反復投与される、検討すべき総投与量は 5~10 g/m²/サイクルである。</p> <p>24 時間連続点滴静注では推奨用量は最大 5~8 g/m²/日であり、3~4 週ごとに更新する。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 3.2 g/m²/日である。</p>
	備考	悪性リンパ腫に対する承認あり (1976 年 12 月)
加国	販売名 (企業名)	IFEX (Baxter)
	効能・効果	<p>軟部肉腫</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 次療法として単剤で使用 ・ 1 次療法に反応しなかった、あるいは他の化学療法で再発した患者の 2 次療法 <p>膵臓癌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1 次療法に反応しなかった、あるいは他の化学療法で再発した患者の 2 次療法 <p>子宮頸癌</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 進行性あるいは再発性の癌に対し、単剤あるいはシスプラチンとブレオマイシンとの併用で使用
	用法・用量	未承認のため、悪性リンパ腫に対する用法・用量の記載はない。
	備考	悪性リンパ腫に対しては未承認。
豪国	販売名 (企業名)	HOLOXAN (Baxter)
	効能・効果	<p>適応症</p> <p>単剤あるいは他の化学療法剤との併用で感受性を示す腫瘍。なお、単剤あるいは他の化学療法剤との併用で感受性を示すことが実証されている腫瘍は、胚細胞性腫瘍、肉腫、<u>リンパ腫</u>である。卵巣癌、子宮頸癌に対する抗腫瘍活性示されている。肺癌や乳癌にもかなりの活性を示す。</p>
	用法・用量	用法・用量は適応症とレジメンによって大きく異なる。

		<p>各コースの通常の総投与量は、8~10g/m²を均等分割し5日間静脈内投与、あるいは5~6g/m² (最大 10g) を24時間連続点滴投与する。各コースは、患者の血液学のおよび血液生化学的状态に依存し、通常、間歇治療では2~4週間隔、あるいは24時間点滴で3~4週間隔で反復投与する。各コースの治療開始前の白血球数が4×10⁹/L、血小板数が100×10⁹/L以下にならないように留意すること。</p>									
	備考										
<p>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。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="507 846 762 898"></td> <td colspan="2" data-bbox="762 846 1382 898">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 898 762 987">米国</td> <td data-bbox="762 898 927 987">ガイドライン名</td> <td data-bbox="927 898 1382 987">NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 987 762 2007"></td> <td data-bbox="762 987 927 2007"> <p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> </td> <td data-bbox="927 987 1382 2007"> <p>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(イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)、IGEV療法(イホスファミド、ジェムシタビン、エトポシド、ビノレルビン)、MINE療法(メスナ、イホスファミド、ミトキサントロン、エトポシド)、VIM-D療法(エトポシド、イホスファミド、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。</p> <p>②Non-Hodgkin's Lymphomas V.3.2011111 A) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(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。 B) バーキットリンパ腫に対する、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、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、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</p> </td> </tr> </table>		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>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(イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)、IGEV療法(イホスファミド、ジェムシタビン、エトポシド、ビノレルビン)、MINE療法(メスナ、イホスファミド、ミトキサントロン、エトポシド)、VIM-D療法(エトポシド、イホスファミド、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。</p> <p>②Non-Hodgkin's Lymphomas V.3.2011111 A) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(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。 B) バーキットリンパ腫に対する、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、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、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</p>
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)										
米国	ガイドライン名	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology									
	<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>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(イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)、IGEV療法(イホスファミド、ジェムシタビン、エトポシド、ビノレルビン)、MINE療法(メスナ、イホスファミド、ミトキサントロン、エトポシド)、VIM-D療法(エトポシド、イホスファミド、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。</p> <p>②Non-Hodgkin's Lymphomas V.3.2011111 A) 再発又は難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(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。 B) バーキットリンパ腫に対する、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、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、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</p>									

		<p>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。</p> <p>C) 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 (イホスファミド、エトポシド、エピルビシン) 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。</p> <p>D) 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(上記)、VIPD 療法 (エトポシド、イホスファミド、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(上記)が記載されている。</p>
	<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>ICE 療法(ifosfamide 5000 mg/m², day 2 (同量の mesna とともに 24 時間持続), etoposide 100 mg/m²/day, day 1-3, carboplatin, AUC 5, day 2; 14 日周期)</p> <p>DeVIC 療法(2/3)(dexamathasone 40 mg/day day 1-3, etoposide 67 mg/m², day 1-3, ifosfamide 1 g/m², day 1-3, carboplatin 200 mg/m², day 1; 21 日周期)</p> <p>SMILE 療法(methotrexate 2 g/m², day 1, ifosfamide 1.5 g/m², day 2-4, dexamethasone 40 mg/day, day 2-4, etoposide 100 mg/m², day 2-4, asparaginase day 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20; 28 日周期)</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>ICE 療法, R-ICE 療法 : Moskowitz CH et al. Bone Marrow Transplant 1999; 23:561-567, Kewalramani T et al. Blood 2004; 103:3684-3688</p> <p>DeVIC 療法(2/3)+放射線併用療法(Yamaguchi M et al. J Clin Oncol 2009; 27:5594-5600)</p> <p>SMILE 療法(Yamaguchi M et al. J Clin Oncol (Meeting Abstract) 2010;28:8044, Yamaguchi M et</p>

		al. J Clin Oncol, 2011; in press)
	備考	
英国	ガイドライン名	British Committee for Standards in Haematology, Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	初発限局期 NK 細胞リンパ腫に対する治療として DeVIC(2/3)+放射線療法併用療法、再発・進行期 NK 細胞リンパ腫に対する治療として SMILE 療法を記載。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	具体的な用量の記載はないが、下記文献を引用している。
	ガイドラインの根拠論文	DeVIC 療法(2/3)+放射線併用療法(Yamaguchi M et al. J Clin Oncol 2009; 27:5594-5600) SMILE 療法(Yamaguchi M et al. Cancer Sci 2008; 99:1016-1020)
	備考	
独国	ガイドライン名	独国独自のガイドラインはないが、再発・難治リンパ腫に対してイホスファミドを用いた多剤併用療法が標準的に使用されている。
	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	
仏国	ガイドライン名	仏国独自のガイドラインはないが、再発・難治リンパ腫に対してイホスファミドを用いた多剤併用療法が標準的に使用されている。
	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	
加国	ガイドライ ン名	加国独自のガイドラインはないが、再発・難治リンパ腫に対してイホスファミドを用いた多剤併用療法が標準的に使用されている。	
	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		
豪州	ガイドライ ン名	Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma (Cancer Council Australia/Australian Cancer Network, approved by Australian Government National Health and Medical Research Council) December, 2005	
	効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	再発アグレッシブリンパ腫に対する標準的な救済化学療法の一つとして ICE 療法が記載されている。	
	用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	具体的な用量の記載はないが、下記文献を引用している。	
	ガイドライ ンの根拠論 文	ICE 療法 : Zelenetz AD et al. Ann Oncol 2003; 14 Suppl 1:i5-10	
	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>

上記のガイドラインおよび教科書、代表的な review 等で引用されている文献を選定した。

<海外における臨床試験等>

1) ICE療法・R-ICE療法

Moskowitz CH et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cyto-reduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with Non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1999; 17:3776-3785.

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; 23:561-567.

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; 103:3684-3688

2) CODOX-M/IVAC療法

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; 112:2248-2260

Barnes JA et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. Ann Oncol 2011; 22:1859-1864

<日本における臨床試験等>

1) DeVIC療法

岡本昌隆ら「初回寛解導入不応，および再発非 Hodgkin リンパ腫に対する dexamethasone, etoposide, ifosfamide, carboplatin 併用療法の治療成績 寛解導入効果を中心に」臨床血液 1994;35(7):635-641

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; 27:5594-5600

2) SMILE療法

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; 99:1016-1020

Yamaguchi M et al. Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage

IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group Study. J Clin Oncol 2011; in press

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

1) 再発リンパ腫の治療に関する総説において ICE 療法はアグレッシブリンパ腫、およびホジキンリンパ腫に対して頻用されている標準的なサルベージ治療の一つとして記載されており、他のサルベージ療法と比較して良好な奏効割合であることが示されている (Table I, III)。Seyfarth B et al. Relapse in common lymphoma subtypes: salvage treatment options for follicular lymphoma, diffuse large cell lymphoma and Hodgkin disease. Br J Haematol 2006; 133:3-18

2) 最も頻度の多い非ホジキンリンパ腫の病型であるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療に関する総説において、リツキシマブを併用した ICE 療法が標準的サルベージ化学療法の一つとして記載されている。Flowers CR et al. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. CA Cancer Journal 2010;60:393-408

3) バーキットリンパ腫に関する総説において、CODOX-M/IVAC 療法が標準的初回化学療法の中で最も報告の多いものとして記載されている。Blum KA et al. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. Blood 2004; 104:3009-3020.

4) NK 細胞リンパ腫に関する総説において、DeVIC 療法が他の多剤併用療法よりも有効であることが記載されている。Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies. Br J Haematol 2007; 139:532-544

4) NK 細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫に関する総説において DeVIC 療法や SMILE 療法により NK 細胞リンパ腫の予後が改善している可能性が記載されている。Foss FM et al. Peripheral T-cell lymphoma. Blood 2011; 117:6756-6767

(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) 血液学の代表的な教科書である Wintrobe's Clinical Hematology, 11th edition (Lippincott Williams & Wilkins 刊 2004),では、90: Non-Hodgkin Lymphomas in Adults, Salvage chemotherapy (p. 2389)において ICE 療法は非ホジキンリンパ腫に対する代表的なサルベージ療法として記載されている。

2) 悪性リンパ腫の代表的な教科書である The Lymphoid Neoplasms Third edition (Hodder Arnold 刊 2010)では、second-line therapy for lymphoid neoplasms (p939)において再発・難治アグレッシブリンパ腫に対する代表的な治療として ICE 療法が記載されている。

<日本における教科書等>

- 1) 三輪血液病学(2006年発行)において、バーキットリンパ腫に対する代表的な治療プロトコールとして **CODOX-M/IVAC** 療法が記載されている。その他のイホスファミド併用化学療法については具体的な記載はない。
- 2) 悪性リンパ腫の実地臨床上の教科書として広く用いられている「悪性リンパ腫治療マニュアル(第3版)」(南江堂)にはアグレッシブ非ホジキンリンパ腫に対する標準的なサルベージ療法として **ICE+/-R** 療法、**DeVIC+/-R** 療法が記載されている。バーキットリンパ腫に対する標準的初回治療としては **CODOX-M/IVAC+/-R** 療法が記載されている。限局期鼻 NK/T 細胞リンパ腫に対する初回治療として **DeVIC(2/3)**療法が記載されている。

(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 Guidelines Version 1.2011 において、Diffuse large B-cell lymphoma に対する標準的な二次治療(大量化学療法・自家造血幹細胞移植を予定できる患者における)として **ICE** (ifosfamide, carboplatin, etoposide) +/- rituximab, **MINE** (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) +/- rituximab が挙げられている。
- 2) 米国 NCCN Guidelines Version 1.2011 において、Burkitt lymphoma の高リスク例に対する推奨される初回治療法として **CODOX-M/IVAC** (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, methotrexate, ifosfamide, etoposide, cytarabine)が挙げられている。
- 3) 米国 NCCN Guidelines Version 1.2011 において、Extranodal NK/T-cell Lymphoma, nasal type に対する推奨される治療法として下記が記載されている。
 - ① Combined modality therapy: concurrent radiotherapy (50 Gy) and 3 courses of dexamethasone, etoposide, ifosfamide, and carboplatin (DeVIC)
 - ② Combination chemotherapy regimen (L-asparaginase based): SMILE (steroid [dexamethasone], methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide)

<日本におけるガイドライン等>

抗がん剤適正使用のガイドライン No.2(造血器腫瘍)日本癌治療学会がん診療ガイドライン委員会作成(平成 17 年 6 月 25 日)

Aggressive NHL の再発例に対する標準的な救済化学療法として **MINE** (mesna, IFM, MIT, ETP), **ICE** (IFM, CBDCA, ETP)が挙げられている。

(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) 臨床使用実態の報告はない。

(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>

悪性リンパ腫には様々な病型があるが、このうち少なくともバーキットリンパ腫、NK 細胞リンパ腫では初回治療としてのイホスファミド併用化学療法が標準的治療として確立している。よって再発・難治悪性リンパ腫に限らず、初発例を含む悪性リンパ腫全体に対する効能・効果の追加が妥当である。悪性リンパ腫の病型は多岐にわたっており、病型分類困難例も存在する。今後も病型分類が進歩する可能性が高いため効能・効果において病型を特定することは臨床妥当とはいえない。

<要望用法・用量について>

既報の ICE 療法、DeVIC 療法、CODOX-M/IVAC 療法、SMILE 療法に対応する用法・用量であり妥当である。

<臨床的位置づけについて>

- 1) ICE 療法、DeVIC 療法などのイホスファミド併用化学療法は再発・難治性悪性リンパ腫に対するサルベージ化学療法として必要不可欠な位置づけである。DHAP 療法(デキサメタゾン、シタラビン、シスプラチン)、ESHAP 療法(エトポシド、メチルプレドニゾロン、シタラビン、シスプラチン)、CHASE 療法(シクロホスファミド、シタラビン、デキサメタゾン、エトポシド)などのシタラビン大量療法を中心とするサルベージ化学療法レジメンも用いられているが、これらは高齢者において中枢神経合併症の頻度が多く、対象が限られる。またこれらのサルベージ化学療法に対して不応性であった場合の選択肢としても必要である。
- 2) イホスファミド併用化学療法(CODOX-M/IVAC 療法)がバーキットリンパ腫に対する標準的初回化学療法として確立している。また、NK 細胞リンパ腫は従来極めて予後不良といわれていたものの、昨今の日本国内で行われた前方視的臨床試験で、イホスファミド併用化学療法による予後改善が示され、その結果が国際的に評価の高い学術誌に結果が報告されている。本疾患は日本を含む東アジア諸国に多く、欧米でのエビデンスの確立は望めない。これらの病型では初発時よりイホスファミド併用化学療法を行うことが予後改善に必須と考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

悪性リンパ腫に対するイホスファミドの使用については公知申請に必要な条件が既に整っている。特殊な病型では初回治療としてのイホスファミド併用療法も確立したものとして一般的な診療で広く行われている。よって、再発・難治性悪性リンパ腫のみならず、初発例を含めて効能・効果としての申請および承認を行うべきである。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

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; 17:3776-3785.

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; 23:561-567.

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; 103:3684-3688

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; 112:2248-2260

Barnes JA et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol* 2011; 22:1859-1864

Blum KA et al. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104:3009-3020.

岡本昌隆ら「初回寛解導入不応、および再発非 Hodgkin リンパ腫に対する dexamethasone, etoposide, ifosfamide, carboplatin 併用療法の治療成績 寛解導入効果を中心に」*臨床血液* 1994;35(7):635-641

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; 27:5594-5600

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; 99:1016-1020

Yamaguchi M et al. Phase II Study of SMILE Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage IV, Relapsed, or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: The NK-Cell Tumor Study Group Study. *J Clin Oncol* 2011; in press

Seyfarth B et al. Relapse in common lymphoma subtypes: salvage treatment options for follicular lymphoma, diffuse large cell lymphoma and Hodgkin disease. *Br J Haematol* 2006; 133:3-18

Flowers CR et al. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. *CA Cancer Journal* 2010;60:393-408

Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies. *Br J Haematol* 2007; 139:532-544

Foss FM et al. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood* 2011; 117:6756-6767