

## イホスファミドの「用法・用量」における単独投与の上限値について

塩野義製薬株式会社

イホスファミドの単独投与上限値を  $10 \text{ g/m}^2$  と設定しました理由（根拠）を以下に示します。

抗癌剤併用療法報告書における イホスファミド単独大量（ $10 \text{ g/m}^2$  以上）投与の臨床試験成績 3 報<sup>1)~3)</sup>の概要を別表にまとめました。

別表に示すとおり、大量投与時において、安全性面で最も問題となるのは骨髄抑制と考えられますが、G-CSF を併用しない場合、 $12 \text{ g/m}^2$  以上の投与例で全例にグレード 3, 4 の好中球減少が認められ、また、好中球減少による発熱も高率に認められています<sup>1)</sup>。G-CSF の併用により、これらの骨髄抑制にある程度対処することは可能ですが、G-CSF 併用症例においても骨髄抑制の発現が認められることから、その効果にも限界があると考えます。

また、尿路・腎障害に関しては、メスナ高用量投与下においてもファンコニー症候群、重度の代謝性アシドーシスが認められ<sup>1,3)</sup>、それ以外にも、心毒性、中枢神経障害の発現が報告されています<sup>1,2)</sup>。また、G-CSF 併用なしに本剤の投与量の漸増を図る Phase I Study において、 $14 \text{ g/m}^2$  投与時に治療関連死が 1 例報告されています<sup>3)</sup>。

これらより、本剤を単独で大量投与した場合、致命的副作用の多発が懸念されることから、安全性の観点より、単独投与の上限値についても、併用療法と同様、「1 コース  $10 \text{ g/m}^2$  以下」が望ましいと考えます。

また、海外（ドイツ）における 1 コース投与量の上限値（ $8 \text{ g/m}^2$ ）、既承認用法・用量における上限値（ $15 \text{ g/body}$ ；成人体表面積を約  $1.5 \text{ m}^2$  とすると約  $10 \text{ g/m}^2$ ）を考慮しても、「1 コース  $10 \text{ g/m}^2$  以下」は妥当なものと考えます。

【上限量  $10 \text{ g/m}^2$  の場合の添付文書案】

## 【用法・用量】

## 3. 悪性骨・軟部腫瘍に対する他抗癌剤との併用療法の場合

(1) 塩酸ドキソルピシンとの併用において、通常、成人にはイホスファミドとして 1 日  $1.5 \sim 3 \text{ g/m}^2$ （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。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。本剤単独投与の場合には、併用投与時に準じる。

なお、年齢、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  $10 \text{ g/m}^2$  以下とする。

文献 1) Antoine, C.E. et al. : J Clin Oncol, 13 (7), 1600 (1995)

2) Shreyoskumor, R. et al. : J Clin Oncol, 15 (6), 2378 (1997)

3) Elias, A.D. et al. : J Clin Oncol, 8 (1), 170 (1990)

別表

G:grade

文献の概要

No	対象	投与量・コース	奏効率	安全性	文献
1	進行性軟部肉腫 症例数：40例 年齢：22~71歳 性別：男19例，女21例	4 g/m <sup>2</sup> ×3日間 メスナ：対IFO 130% G-CSF：3例のみ投与（好中球性敗血症のリスク患者）	33%	G 3,4 好中球減少；76%:全例 G 3,4 血小板減少；10% G 3,4 貧血；11% ファンコニー症候群；15% G 3 中枢神経障害；6%	Antoine, C.E. et al. : J Clin Oncol, 13 (7), 1600 (1995)
2	Phase II Study 骨肉腫+軟部肉腫 症例数：骨肉腫 37例，軟部肉腫 37例 平均年齢：38歳（16~70） 性別：男40例，女34例 Pilot Study 骨肉腫+軟部肉腫 症例数：骨肉腫 3例，軟部肉腫 12例 平均年齢：44歳（12~72） 性別：男11例，女4例	Phase II Study 14 g/m <sup>2</sup> （全311コース中198コース） Pilot Study 14 g/m <sup>2</sup> （全48コース中41コース） メスナ：対IFO 70% G-CSF：各コース4日目より顆粒球が回復するまで毎日投与	Phase II Study : 29%  Pilot Study : 57%	14 g/m <sup>2</sup> で12, 10 g/m <sup>2</sup> と比較し発現率の多い副作用： G 3-4の腎毒性， G 3の心毒性， G 3の末梢性ニューロパシー	Shreyoskumar, R. et al. : J Clin Oncol, 15 (6), 2378 (1997)
3	Phase I study 癌患者（血液，肝，腎機能正常） 症例数：29例 年齢：17~64歳 性別：男性48%，女性52%	8~18g/m <sup>2</sup> メスナ：対IFO 100% （14 g/m <sup>2</sup> 増量可能は20例）	31%	治療関連死 2例；14g, 18g例 14g以上 G 3,4 好中球減少；全例 発熱（好中球減少）：18/20例 代謝性アシドーシス（重篤）：10/10 16g以上 中枢神経障害：6/7例 18g 心障害：2例， 間質性肺炎：2例	Elias, A.D. et al. : J Clin Oncol, 8 (1), 170 (1990)

「悪性骨・軟部腫瘍に対するイホスファミドを用いた化学療法」における  
イホスファミド最大投与量について

I. 今回申請をお願いしたい「悪性骨・軟部腫瘍に対するイホスファミドを用いた化学療法」  
におけるイホスファミドの用量・用法

通常、成人にはイホスファミドとして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のを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、症状により適宜減量する。  
総投与量はイホスファミドとして1コース  $14\text{g}/\text{m}^2$  以下とする。

II. 抗がん剤併用療法報告書の引用論文におけるイホスファミドの用量・用法（用量順）

1 High-dose ifosfamide in advanced osteosarcoma (Cancer Treatment Reports 69: 115-117, 1985)

対象：再発骨肉腫 18例

用量： $9\text{g}/\text{m}^2$

用法：単独投与

タイプ：Phase II

2 Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: A effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults (J Clin Oncol 5: 1191-1198, 1987)

対象：主に再発肉腫 124例

用量： $9\text{g}/\text{m}^2$

用法：etoposide  $500\text{mg}/\text{m}^2$  と併用

タイプ：Phase II

3 Response to ifosfamide and mesna: 124 previously treated patients with metastatic or unresectable sarcoma (J Clin Oncol 7: 126-131, 1989)

対象：再発肉腫 124例

用量： $8\text{g}/\text{m}^2$

用法：単独投与

タイプ：Phase II

4 Single-agent ifosfamide studies in sarcomas of soft tissue and bone: the M.D. Anderson experience (Cancer Chemother Pharmacol 31: S174-179, 1993)

対象：骨軟部肉腫

用量：6～10g/m<sup>2</sup>

用法：単独投与

タイプ：Phase II

5 Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas (Am J Clin Oncol 21: 317-321, 1998)

対象：肉腫 33 例

用量：10g/m<sup>2</sup>

用法：doxorubicin 75mg/m<sup>2</sup> or 90 mg/m<sup>2</sup> と併用

タイプ：Phase II

6 Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: Results of the Italian randomized cooperative trial (J Clin Oncol 19: 1238-1247, 2001)

対象：軟部肉腫 53 例

用量：9g/m<sup>2</sup>

用法：4'-epidoxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup> と併用

タイプ：Phase III

7 Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone (N Engl J Med 348: 694-701, 2003)

対象：ユーイング肉腫 256 例

用量：9g/m<sup>2</sup>

用法：etoposide 500mg/m<sup>2</sup> と併用

タイプ：Phase III

8 High-dose ifosfamide with mesna uroprotection: a phase I study (J Clin Oncol 8: 170-178, 1990)

対象：悪性腫瘍 29 例

用量：8～18g/m<sup>2</sup>

用法：単独投与

タイプ：Phase I

9 A phase I/II study of sequential, dose-escalated, high dose ifosfamide plus doxorubicin with peripheral blood stem cell support for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcomas (Cancer 80: 1221-1227, 1997)

対象：軟部肉腫 18 例

用量：8～16g/m<sup>2</sup>

用法：doxorubicin 75mg/m<sup>2</sup> と併用 (PBSC 併用)

タイプ：Phase I/II

10 High-dose ifosfamide: Circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas (J Clin Oncol 13: 1600-1608, 1995)

対象：軟部肉腫 40 例

用量：12g/m<sup>2</sup>

用法：単独投与

タイプ：Phase II

11 High-dose ifosfamide plus adriamycin in the treatment of adult advanced soft tissue sarcomas: Is it feasible? (Ann Oncol 9: 917-919, 1998)

対象：軟部肉腫 23 例

用量：12.5g/m<sup>2</sup>

用法：doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup> と併用

タイプ：Phase II

12 Ifosfamide, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for advanced adult soft tissue sarcoma: A JMOG study (Proceedings of ASCO 22: 825, 2003)

対象：軟部肉腫 42 例

用量：14g/m<sup>2</sup>

用法：doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 1200mg/m<sup>2</sup> と併用 (sequential)

タイプ：Phase II

13 High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: Results of phase II and pilot studies—dose response and schedule dependence (J Clin Oncol 15: 2378-2384, 1997)

対象：骨・軟部肉腫 74 例

用量：14g/m<sup>2</sup>

用法：単独投与

タイプ：Phase II

14 Ifosfamide (IFO)を取り入れたプロトコールによる骨肉腫の治療成績 (小児がん 37:

197-202, 2000)

対象：骨肉腫 7例

用量：14～16g/m<sup>2</sup>

用法：単独投与

タイプ：Phase II

15 Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial (J Clin Oncol 20: 426-433, 2002)

対象：骨肉腫 43例

用量：17.5g/m<sup>2</sup>

用法：etoposide 500mg/m<sup>2</sup> と併用

タイプ：Phase II

16 High-dose ifosfamide in the treatment of sarcomas of soft tissues and bone (Seminars in Oncology 23: 22-26, 1996)

対象：骨・軟部肉腫

用量：10～18g/m<sup>2</sup>

用法：単独あるいは併用

タイプ：Review

上記文献ならびにわが国における使用実態を基にして、イホスファミドの悪性骨・軟部腫瘍に対する適応拡大をお願いさせていただきました。これらのエビデンスで、本剤を悪性骨・軟部腫瘍の治療に使用することの妥当性、その用量設定（投与上限値 14g/m<sup>2</sup>）の根拠を示すことができたものと考えておりましたが、今回、その用量設定に関してご意見（投与上限値を 14g/m<sup>2</sup> から 10g/m<sup>2</sup> に減量）をいただきました。追加文献を提出させていただき、適切な投与上限値につきまして御検討をお願いいたしたいと存じます。

### III. 追加文献におけるイホスファミドの用量・用法

1 Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: A study of the Spanish group for research on sarcomas (Ann Oncol 9: 871-876, 1998)

対象：軟部肉腫 48例

用量：14g/m<sup>2</sup>

用法：単独

タイプ：Phase II

2 Sequential dose-dense doxorubicin and ifosfamide for advanced soft tissue sarcomas (Cancer 100: 1498-1506, 2004)

対象：軟部肉腫 60 例

用量：12.5g/m<sup>2</sup>

用法：doxorubicin 90mg/m<sup>2</sup> と併用 (sequential)

タイプ：Phase II

3 A phase II study of dose-intense ifosfamide plus epirubicin with hematopoietic growth factors for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcomas: A novel sequential schedule (Cancer Chemother Pharmacol 47: 206-210, 2001)

対象：軟部肉腫 22 例

用量：14～18g/m<sup>2</sup>

用法：epirubicin 120～160mg/m<sup>2</sup> と併用 (sequential)

タイプ：Phase II

4 Synovial Sarcoma: Uniform response of metastases to high dose ifosfamide (Cancer 73: 2506-2511, 1994)

対象：滑膜肉腫 13 例

用量：14～18g/m<sup>2</sup>

用法：単独

タイプ：Phase II

5 悪性骨・軟部腫瘍の化学療法 (今日の整形外科治療指針第 5 版 198-201, 2004)

対象：骨・軟部肉腫

用量：16g/m<sup>2</sup>

用法：単独及び併用

タイプ：教科書

6 骨軟部肉腫における Ifosfamide 大量療法の効果の検討 (癌と化学療法 24: 2123-2130, 1997)

対象：骨・軟部肉腫

用量：12～18g/m<sup>2</sup>

用法：単独

タイプ：Phase II

7 高悪性軟部肉腫に対する化学療法の臨床第 2 相試験治療計画書（骨軟部肉腫治療研究会）

対象：軟部肉腫

用量：14g/m<sup>2</sup>

用法：doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 1200mg/m<sup>2</sup> と併用（sequential）

タイプ：Phase II

8 Ifosfamide, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for advanced adult soft tissue sarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study（2003 ASCO presentation）

対象：軟部肉腫 42 例

用量：14g/m<sup>2</sup>

用法：doxorubicin 60mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 1200mg/m<sup>2</sup> と併用（sequential）

タイプ：Phase II

私達は、イホスファミドの大量投与（10g/m<sup>2</sup> 以上）に関しては、海外文献の報告だけでなく、国内における使用実績もすでに十分あると考えております（報告書第 5 項および追加文献 5 - 8）。また、国内からの報告である追加文献 6（骨軟部肉腫 35 例に対する単一施設後方視的研究）および追加文献 7, 8（軟部肉腫 42 例に対する多施設前方視的研究）においては、致命的副作用は幸い 1 例も認めておりません。

医療現場サイドとしては、これまで提出したエビデンスより、悪性骨・軟部腫瘍に対するイホスファミドの投与上限値は 14g/m<sup>2</sup> が適当ではないかと考えています。勿論、これは、十分な安全性が担保された上での話ですので、イホスファミドの組成、薬理作用などについて、より専門的な知見をお持ちの製薬会社等が、さらに危険性を示唆するエビデンス、あるいは私達臨床家の看過している問題点等をご指摘くださった場合等には、当然再考させていただきたいと思えます。

悪性骨・軟部腫瘍に対するイホスファミドの投与量設定に際しては、明らかな用量 - 効果相関を認めるその抗腫瘍効果（報告書文献 8,10,13,15 など）と、投与量増大に比例して発生する有害事象（骨髄抑制、腎障害など）を、有効性と安全性のバランスからみてどのように勘案し、どの用量を選択するかという判断が求められるかと思えます。医療現場としては、化学療法について熟知した医師によって使用される場合、悪性骨・軟部腫瘍に対するイホスファミド大量投与の有効性はそれに伴う危険性より大きいと考え、投与上限値を 14g/m<sup>2</sup> としていただくようお願いしたいと考えています。