

資料4-7

候補品目

領域	対象疾患	併用療法	適用外等の薬剤	効能等の追加事項(効能・効果、用法・用量)
皮膚科	悪性黒色腫	シスプラチン、ビンブラスチン、ダカルバジン、IL-2、IFN-alfa	シスプラチン、ビンブラスチン、IL-2、IFN-alfa	悪性黒色腫に対し、CDDP20mg/m ² (第1日-4日、第22-25日)、VLB1.5mg/m ² (第1日-4日、第22-25日)、DTIC800mg/m ² (第1、22日)、IL-2 900万IU/m ² 持続点滴(第5-8日、17-20日、26-29日)、IFN-alfa 500万U/m ² 皮下注(第5-9日、17-21日、26-30日):6週毎に評価し、最大5サイクルまで投与。

効能等の追加を
支持する根拠

①無作為化比較試験等の公表論文成績(比較試験以外のものでもキーとなるものは可)

Eton O, et al: Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. J Clin Oncol 20: 2045-2052, 2002

予後因子で層別化した化学療法未施行の転移性悪性黒色腫患者190名を併用化学療法のみ群(CVD群:上記抗がん剤3者の併用、ただしVLBの用量のみ2mg/m²とする)と上記の生物化学療法群の2群へ無作為に割り付け、効果と有害反応を比較、検討した。生物化学療法群91例、CVD群92例が評価可能症例であった。奏効率は生物化学療法群48%(95%CI: 38-59%)、CVD群25%(95%CI17-35%)であり、有意差が認められた(P=0.001)。完全奏効例は生物化学療法群で6例(7%)、CVD群で2例(2%)みられた。前者のうち3例が生存中で、内2例が72カ月、48カ月無病生存中である。無増悪期間の中央値は生物化学療法群が4.9カ月、CVD群が2.4カ月であった(P=0.008)。生存期間中央値は生物化学療法が11.9カ月、CVD群が9.2カ月であった(P=0.06)(注:CVD群の患者の51%は無効と判定された後、生物化学療法群と同じ内容の治療へ変更されている)。長期生存患者数は生物化学療法群にて観察期間中央値66カ月で13名(14.3%)、CVD群は観察期間中央値52カ月で6名(6.5%)であり、有意差が認められた(P=0.03)。有害反応については、治療関連死が4例(生物化学療法群1例、CVD群3例)みられた(死因は敗血症など)。grade 3,4の有害反応(白血球減少、血小板減少、貧血、血圧低下など)は生物化学療法群に有意に多くみられたが、治療中止によって比較的速やかに回復した。ICU管理となった患者数は生物化学療法群で3名、CVD群で1名であった。

②教科書

Atkins MB, et al: Chemotherapy and biochemotherapy. In: Cutaneous Melanoma 4th ed (ed. Balch CM, et al), Quality Medical Publishing, St. Louis, 2003, p589-604.: M.D. Anderson Cancer CenterのEtonらが実施した第III相試験において生物化学療法が化学療法に比べ奏効率、無増悪期間中央値で有意に勝り、生存期間でも約3カ月の延長がみられた。ただし、他の第III相試験(EORTC, 米国NCIなど)では奏効率で差がみられても(EORTC: IL-2+IFN- α : IL-2+IFN- α +CDDP=18%:35%, NCI: CDDP+DTIC+TAM: CDDP+DTIC+TAM+IL-2+IFN- α =27%:44%)、生存期間に有意差がみられていない(ただし、EORTCでは無病生存期間が92日:53日と延長している)。現在、米国で実施中の第III相試験(INT3695)にてCVDとCVD+IL-2+IFN- α を482例について比較検討中である。

③peer-reviewed journalに掲載された総説、メタ・アナリシス

1) Khayat D, et al: Biochemotherapy for advanced melanoma: maybe it is real. J Clin Oncol 20: 2411-4, 2002: 上記のEtonらの第III相試験の結果は進行期悪性黒色腫に対する生物化学療法の意義を明らかにしたもので、高く評価される。これまでのその他の報告も考えると、CDDP+IL-2を含む生物化学療法の転移性悪性黒色腫治療への意義を示唆する知見が積み重ねられつつあるといえる。2) O'Day SJ, et al: Metastatic melanoma: chemotherapy to biochemotherapy. Cancer Control 9: 31-38, 2002: 生物化学療法を実施した多数の第II相試験を総括すると、この治療法により40-60%の奏効率(完全奏効率10-20%)、11-12カ月の生存期間中央値がえられるといえる。第III相試験はまだ少ないが、生物化学療法の生存期間への意義が示唆されている。

1) UpToDate(03/09/11): 生物化学療法については、Etonらの第III相試験では生存期間に有意差がみられているが、他の第III相試験では奏効率は有意に高まるが、全生存期間の有意差は確認されていない。2) PDQ(03/09/29): 第IV期悪性黒色腫について、生物化学療法と化学療法を比較したこれまでの第II相、第III相試験の結果では、前者が有意に優れているという確証はえられていない。

資料4-8

候補品目 Actinomycin D

領域	対象疾患	併用療法	適用外等の薬剤	効能等の追加事項(効能・効果、用法・用量)
小児	横紋筋肉腫 ユーイング肉腫 ウイルムス腫瘍	Vincristine, Cyclophosphamide Ifosfamide 上記+Doxorubicin Vincristine, Doxorubicin	第一パッチでカバー	横紋筋肉腫 0.015mg/kg/d を5日間 ユーイング肉腫 1.25-1.5mg/m ² を1-3日に分割投与 ウイルムス腫瘍 Act-D 0.045mg/kg/dを1日間(用量拡大)
効能等の追加を支持する根拠				
①無作為化比較試験等の公表論文成績(比較試験以外のものでもキーとなるものは可)				
I. 横紋筋肉腫				
<p>1) Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I. A final report. Cancer 1988; 61:209-220 Group IではVACに放射線の有無でRCTを行い、非照射群(n=43)で5年DFS 81%、OS 93%、照射群(n=43)で5年DFS 79%、OS 81%であり、照射のメリットはなかった。 Group IIではVAC+照射とVA+照射でRCTを行い、前者(n=98)が5年DFS 66%、OS 72%、後者(n=87)が5年DFS 72%、OS 72%で、経口低容量のCyclophosphamide投与の</p> <p>2) Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. Cancer 1993; 71:1904-1922 Group IではVAとVACとでRCTを行い、VA(n=37)で5年DFS 80%、5年OS 85%、VAC(n=64)で5年DFS 70%、5年OS 84%であった。VA群では局所再発が多かった。 Group IIではVAとpulse VACでRCTを行い、前者(n=45)がDFS 69%、5年OS 88%、後者(n=85)がDFS 74%、5年OS 79%。 Group IIIではADRの有無でRCTを行い、ADR非投与群(n=211)が5年CCR75%、5年OS 66%、ADR投与群(n=197)で5年CCR 70%、5年OS 65%。</p> <p>3) Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. J Clin Oncol 1995; 13: 610-630. IRS-IIIの5年PFS 65%とIRS-IIの55% (p< .001)と有意に上昇を認め、特にGroup IIIで顕著であった。Group IVでは改善を認めなかった。いずれのregimenにおいても Actionmycin Dがその他の薬剤との併用にて使用された(VA, VAC, VACA, VACA+CDDP, VACA+CDDP/VP-16)。</p> <p>4) Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol 2001; 19: 3091-3102: (Phase III RCT) 883人の遠隔転移を有さない横紋筋肉腫症例に対し、VCR、Actinomycin D、Cyclophosphamide (VAC)、VA、Ifosfamide (VAI)、VCR、Ifosfamide、Etoposide (VIE)のいずれかを割り付けた。VAC、VAI、VIEそれぞれの群の3年EFSは75%、77%、77%と有意差はなかった(P= .42)。Cyclophosphamideの方が1日のみの投与</p>				

II. ユーイング肉腫

1) Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al.: Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and neuroectodermal tumor of bone. *New Engl J Med* 348: 694-701, 2003

限局した388例を前方視的に、標準治療であるvincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, actinomycinD (VDC)療法のみと、これにifosfamide, etoposide (IE)療法を交互に行う治療を比較検討し、5年EFSはそれぞれ54%と69%でVDCにIEを加えた治療が有意に優れていた。120例の遠隔転移例の5年EFSは22%

2) Shanker AG, Pinkerton CR, Atra A, et al. Local therapy and other factors influencing site relapse in patients with localized Ewing's sarcoma. *Eur J cancer* 35: 1698-1704, 1999

UKCCSGにおいて191例の限局例をET2レジメン Vincristine $2\text{mg}/\text{m}^2$, Doxorubicin $20\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$, Act-D $1.5\text{mg}/\text{m}^2$, Ifosfamide $3\text{g}/\text{m}^2 \times 2$, or $\times 3$ と併用し、3-4週毎に繰り返すIVAD療法を用いて治療した。10年のOSは69%、5年EFSは、67%であった。

3) Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, et al. Localized Ewing tumor of bones: Final results of the cooperative Ewing's sarcoma study CESS 86. *J Clin Oncol* 19: 1818-1829, 2001.

CESS 86において、小腫瘍量、四肢末端例の治療においてVCR,CY,DOX,Act-D(VACA)を用いて10年EFSは、52%と報告している。また腫瘍量が100mlを越える例や体幹に発症した症例には、VCR,IFM,DOX,Act-D(VAIA)を用いて10年EFSは、51%と報告している。用量はVincristine $1.5\text{mg}/\text{m}^2$, Doxorubicin $30\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$, Cyclophosphamide $1200\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$, Ifosfamide $3\text{g}/\text{m}^2 \times 3$, Act-D $0.5\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 。

4) Bacci G, Mercuri M, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's tumour of bone: recent experience at the Rizzoli Orthopaedic Institute. *Eur J Cancer* 38: 2243-2251, 2002.

151例の限局性腫瘍を対象に、統一レジメンREN3で治療を行った単一施設の研究。術前化学療法は、Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide (VAC)とVincristine, ActinomycinD, Ifosfamide (VIAC)、術後化学療法は、それに加えてVincristine, ActinomycinD, Cyclophosphamide (VAC), Ifosfamide, VP-16 (IE)を併用した全27週の治療。ActinomycinDは $1.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day} \times 1$ を使用。5年EFSは71.0%、5年OSは76.5%。

資料4-8

III. ウイルムス腫瘍

1) Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the NWTS group.

Green DM et al. J Clin Onc 16:237-245:1998

NWTS-4研究(1986-1994)、全1687例。

Act-Dのpulse-intensive regimen (PI-regimen)の有効性の解析。

従来量Act-D(A0.015mg/kg/dx5日間) 対 PI-Act-D(A0.045mg/kg/dx1日間)の比較

StageI FH, StageI AN+: 従来量AV 対 PI-AV

StageII FH: 従来量AV 対 PI-AV

StageIII FH, StageIV FH, StageI-IV CCSK: 従来量AVD 対 PI-AVD

結果: 全例(従来量群536例/PI-群544例)の

2年RFS: 従来量群91.4%/PI-群91.3%、2年OS: 従来量群98.6%/PI-群97.9%で差なし。

有害事象: 骨髄抑制は両群同等。PI-群で肝機能障害の頻度が高かった。

結論: PI-regimenは従来量と比べて成績はほぼ同等。

(A=Actinomycin D, V=Vincristin, D=Doxorubicin)

2) Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report of the NWTS group.

Green DM et al. J Clin Onc 16: 3744-3751:1998

NWTS-4研究(1986-1994)、全905例。

Act-Dのpulse-intensive regimen (PI-regimen)の有効性と治療経費の解析。

StageII FH (low-risk): 従来量AV対PI-AV、さらにそれぞれ長期治療群と短期治療群に割付け。

StageIII, IV FH, StageI-IV CCSK (high-risk): 従来量AVD対PI-AVD、さらにそれぞれ長期治療群と短期治療群に割付け。

結果: low-risk群の4年無再発率は長期群88.2%/短期群83.7%で有意差なし。

high-risk(FH)群の4年無再発率は長期群89.7%/短期群88.8%で有意差なし。

StageI-IV FHの患者では、従来法に比較してPI-regimenでの経費が約半分に圧縮できた。

結論: PI-regimenは従来量と比べて成績は非劣性。また治療経費はより低く抑えられる。

(A=Actinomycin D, V=Vincristin, D=Doxorubicin)

②教科書

Wexler LH, Crist WM, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia; Lippincott; 2002. p939-971.

横紋筋肉腫の予後良好群はアルキル化剤を使用しないVA療法で安全に治療可能。中間リスク群ではGolden standard regimenであるVAC療法で良好な成績が得られ

Ginsberg Jp, Woo SY, Johnson ME, et al. Ewing's sarcoma family of tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia; Lippincott; 2002. p973-1016.

ユーイング肉腫の治療に術後化学療法が導入される前には、5年生存率は10%未満であった。1960年代前半から、vincristine, actinomycinD, な薬剤であると判明し、これにdoxorubicinを併用した治療で長期生存率が著しく改善した。以降、併用療法の臨床試験が各国で進められたが、この4剤と etoposideを併用する化学療法が現在の主流となっている。

Grundy PE, Green DM, Coppes MJ, Breslow NE, Ritchey ML, Perlman EJ, Macklis RM.

Renal Tumors. In: Pizzo PA and Poplack DG, Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia; Lippincott; 2002. p865-887.

favorable/unfavorable histologyを問わず、stage I-IV Wilms' tumorに対してはすべてにpulse-intensive dactinomycin (Act-D0.045mg/kg/dx1日間)が標準治療として記載されている(NWTS-V study)。明細胞肉腫(CCSK)、横紋筋型肉腫(RTK)に対しては、dactinomycinを含まないレジメンが推奨されている

③peer-reviewed journalに掲載された総説、メタ・アナリシス

Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: A selected review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23; 215-220.

横紋筋肉腫に対して米国で行われたIRS研究I-Vの結果をまとめたもの。中間リスク以上に対しては、vincristine, actinomycinD, cyclophosphamide (VAC) が標準治療法で、良好な長期生存率を達成している。低リスク群の一部はアルキル化剤を使用しないVA療法で安全に治療可能。遠隔転移例に対する最

Rodriguez-Galindo C, Spunt SL, Pappo AS, et al: Treatment of Ewing sarcoma family of tumors : current status and outlook for the futures.

Med Pediatr Oncol 2003;40:276-287

ユーイング肉腫の治療成績の改善は、各国の多施設共同研究を通して達成された。米国Intergroup Ewing Sarcoma Study IとIIはそれぞれ、アルキル化サイクリン併用の術後化学療法の有効性、およびより強力な治療の有効性を、それぞれ示した。その後、局所療法と併用するための基本的な治療は actinomycinD, cyclophosphamide, doxorubicin (VACD)であった。その後、高リスク患者に対するifosfamideの有効性が示され、いくつかのランダム化試験 ifosfamide+etoposideを加える優越性が示された。

Kalapurakal JA et al. Management of Wilms' tumour: current practice and future goals. Lancet Onc 5:37-46:2004

ウイلمス腫の基礎研究・治療研究の経緯をまとめたもの。この中で筆者は、Act-Dのpulse-intensive regimenは従来法と有効性で差がないこと。治療経費を有意に圧縮できていることを挙げ、この治療法が現在北米のウイلمス腫瘍に対する標準的治療法であると述べている。

④学会あるいは組織・機構の診療ガイドライン

アメリカNational Cancer InstituteのCancer.gov上のガイドラインであるPDQ:

横紋筋肉腫の予後良好群はアルキル化剤を使用しないVA療法で安全に治療可能。中間リスク群ではGolden standard regimenであるVAC療法で良好な成績が得られ

限局性のユーイング肉腫の標準治療はvincristine, doxorubicin, cyclophosphamideのVDC療法とifosfamide, etoposideのIE療法を交互に繰り返す治療である。Doxorubicinを用いれば治療効果が上がるというデータにより、近年、米国ではactinomycinDは次第に使われなくなる傾向にあるが、欧州では依然

し、米国と同等の治療成績を上げている。転移性腫瘍に対する標準治療は定まっていない。