

## 抗がん剤報告書：ドキソルビシン（骨髄腫 VAD 療法）

## 1. 報告書の対象となる療法等について

療法名	骨髄腫におけるビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメサゾンの併用療法（VAD 療法）
未承認効能・効果を含む医薬品名	doxorubicin, vincristine, dexamethazone
未承認用法・用量を含む医薬品名	ドキソルビシン 10mg/m <sup>2</sup> 持続点滴 1日を4日間投与、3週間間隔投与
予定効能・効果	骨髄腫（標準化学療法）
予定用法・用量	<p>VAD 療法</p> <p>薬剤名                      用法・用量</p> <p><u>dexamethasone      40mg/day 点滴 4日間((第1～4日、第9～12日、第17～20日) (注射のみとする)</u></p> <p><u>doxorubicin              10 mg/m<sup>2</sup> 持続点滴 1日を4日間持続点滴</u></p> <p>総投与量は塩酸ドキソルビシンとして 500mg（力価）/m<sup>2</sup>（体表面積）以下とする。</p> <p><u>vincristine              0.4mg/m<sup>2</sup>/day, 4日間</u></p> <p>3週から4週毎に3-4コース繰り返す。</p> <p>副作用を避けるため、1回量2mgを超えないものとする。</p> <p>（使用する薬剤をすべて記載。適応外効能・効果、用法・用量を含む医薬品に下線。適応外用法・用量に下線。）</p>

## 2. 公知の取扱いについて

## ① 無作為化比較試験等の公表論文

- 1) Barlogie B, et al. Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. N Eng J Med. 310:1353-1356. 1984.
- 2) Alexanian R, et al. VAD-based regimens as primary treatment for multiple

myeloma. *Am J Hematol.* 33:86-9, 1990.

- 3) Anderson H, et al. VAD chemotherapy as remission induction for multiple myeloma. *Brit J Cancer.* 71:326-30, 1995.
- 4) Segeren CM, et al. Vincristine, doxorubicin and dexametasone (VAD) administered as rapid intravenous infusion for first-line treatment in untreated multiple myeloma. *Brit J Haematol.* 105:127-30, 1999.
- 5) Dimopoulos MA, et al. Prospective randomized comparison of vincristine, doxorubicin and dexamethasone(VAD) administered as intravenous bolus injection and VAD with liposomal doxorubicin as first-line treatment in multiple myeloma. *Ann Oncol.* 14:1039-44, 2003.
- 6) Gertz MA, et al. Phase III study comparing vincristine, doxorubicin, and dexamethasone(VAD) chemotherapy with VAD plus recombinant interferon alfa-2 in refractory or relapsed multiple myeloma. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol.* 18:475-480, 1995.
- 7) Lokhorst HM, et al. Induction therapy with vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) and intermediate-dose melphaalan followed by autologous or allogeneic stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Bone Marrow Tranpl* 23:317-322, 1999.
- 8) Cesana C, et al. Risk factors for the development of bacterial infections in patients with multiple myeloma treated with two different vincristine-adriamycin-dexamethasone schedules. *Haematologica.* 88:1022-28, 2003
- 9) Minew P, et al. VAD or VMBCP in multiple myeloma refractory to or relapsing after cyclophosphamide-prednisolone therapy. *Brit J Haematol.* 103:512-7, 1998.

② 教科書

米国の教科書である DeVita VT, et al. *Cancer. Principle and practice of Oncology*, 5th ed. P2344-2387. に掲載されている。出版社 Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, USA.

Wintrobe MM, *Wintrobe's Clinical Hematology*: Lee et al. 10<sup>th</sup> edition. P2659. 出版社 Lippincott Williams & Wilkins. 1999年。

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

#### ④ 学会又は組織・機構の診療ガイドライン

JCOG-LSG リンパ腫・骨髄腫臨床研究マニュアル第1版.P96.にガイドラインではないが、標準治療として記載されている。

NCCN のガイドラインにも初回治療のひとつとして、記載されている。

<http://www.nccn.org/>に NCCN のホームページがあり、Clinical Practice Guideline in Oncology がある。

#### ⑤ 総評

骨髄腫における VAD 療法については、今までに報告された臨床試験結果を考慮し、以下の理由により、用法、用量が doxorubicin 10mg/m<sup>2</sup> および、3 週間間隔投与の有効性は認められると考えられる。国際的に少なくとも 8 報以上の信頼できる学術雑誌に掲載された内容、米国の臨床腫瘍学、血液学の教科書についても記載されており、有効性および安全性は医学薬学上公知であると考えられる。

- 1) 骨髄腫における化学療法は、従来 melphalan, prednisolone を中心とした MP 療法が経口であることもあって、1958 年に melphalan 単独で始めて用いられて、続いて 1967 年に高用量の prednisolone 間欠的投与が、報告された。1969 年時点の報告では有効率 35% に対して、MP の併用は 70% と報告されて、標準となった。特に高齢者では依然として有効な治療法としてある。しかし比較的若年者例や今後幹細胞移植を考慮する症例や増悪スピードの速い例では MP 療法では反応が不良であり、幹細胞採取にも不良とする報告がみられた、これに比較して、VAD 療法は奏効率が高く、できるだけ早く有効性をもたらし、幹細胞採取上も優れた治療法とされている。
- 2) 用法、用量は一日投与量としては少ないものの、主な有害事象は、ビンクリスチンによる神経障害、デキサメサゾンによる高血糖、ドキソルビシンによる白血球減少、好中球減少、血小板減少、で時に grade3/4 も生じるため、化学療法に熟知した血液専門医が、骨髄抑制、神経障害、糖尿病の悪化の有無に十分な注意を払い、行うのであれば安全性が担保できる。また中心静脈を留置して 4 日間にわたって注入する必要がある。感染症、この疾患自体の易感染性に注意が必要である。

以上の根拠からみて、骨髄腫に対しての本剤を含む VAD 療法の有効性、安全性は医学・薬学上公知であると判断できる。

### 3. 裏付けとなるデータについて

#### 臨床試験の試験成績に関する資料

1. Barlogie B らは 1984 年に、29 例の進行不応例の骨髄腫に、VAD 療法が行われ、75% の症例に急速に反応が認められ、アルキル化剤耐性例 20 例中 14 例に反応が認められたこと

を報告した(N Eng J Med 310:1353-6, 1984)。初回、第2回投与時の有害事象のうち好中球減少は、最低値が平均 1,700/microL(250~4,100)、血小板減少は、13.8 万(1.1~23.3 万)、11 例に発熱、8 例に抗生物質の投与が必要で、うち 4 例に肺炎、2 例にグラム陽性菌による敗血症、2 例はグラム陰性菌の敗血症であった。ウイルス感染としては、ヘルペスによる食道炎、herpes zoster 感染1例、cytomegalovirus 感染症1例である。麻痺性イレウスが1例認められたが、vincristine 中止により生じなかった。

2. 1990 年に Alexanian R らは 175 例の未治療例骨髄腫に対して、VAD 療法を行ったところ、55%に有効性が認められたことを報告している(Am J Hematol. 33:86-9, 1990)。

3. Anderson H らは、さらに 142 例のうち、未治療 75 例、既治療 67 例(内訳再発 31 例、不応 36 例)において VAD 療法を行ったところ、奏成功率は 84%で、平均生存期間 36 ヶ月間、既治療例では 10 ヶ月間であった(Brit J Cancer. 71:326-30, 1995)。治療法としては、vincristine 1.6mg(total dose)として持続点滴、また doxorubicin 36mg/m<sup>2</sup>を4日間持続点滴で dexamethazone は経口で 40mg/day で4日間投与した。まず併用として allopurinol 300mg/day を第1コースの2週間投与した。また感染症の予防として、cotrimoxazole 480mg/回、を一日2回投与から 960mg/回まで増量しながら行っている。Cimetidine を 400mg/day ステロイド剤による dyspepsia を予防するために投与した。1984 年から 1992 年にかけて、上記の患者数が治療を受け、奏成功率は以下の通りであった。完全寛解：未治療例 20/75 (27%)、既治療例 2/67 (3%)、部分寛解では未治療例、43/75 (57%)、既治療例では 39/67 (58%)、死亡例はそれぞれ未治療例 4/75 (5%)、既治療例 7/67 (10%)であり、未治療例の方において好成績であった。生存期間については、未治療例では 75%生存が 14 ヶ月間、診断からの生存中央値は 38 ヶ月間である。既治療例でも 39 ヶ月間である。有害事象については、脱毛 119/142 (84%)、抗生物質の投与が必要な感染症が 76/142 (54%)、dyspepsia 52/142 (37%)、便秘 42/142 (30%)、知覚異常 40/142 (28%)、浮腫 38/142 (27%)、点滴ラインに関するトラブル 34/142 (24%)、嘔気嘔吐 30/142 (21%)、中枢神経系 19/142 (19%)、Candida 感染 18/142 (13%)、心不全 7/142 (5%)であった。原因菌の同定された感染症は 22/142 (14%)で 15 例はグラム陽性、7 例はグラム陰性菌であった。2 例は敗血症で死亡した。

4. Seregen CM らは、未治療骨髄腫 139 例に投与して、134 例が評価可能症例となり、62%に部分寛解、5%に完全寛解を得ている。主な有害事象は、9 例 (2%) に吐き気、嘔吐、10 例 (2%) に粘膜炎、肝臓障害 8 例 (2%)、腎臓機能障害 7 例 (1%)、心臓機能障害 2 例である。24 例(18%)に軽度の神経障害、発熱または感染症が 37 例(27%)に認められた。投与にあたっては、全例に抗生物質の予防的投与、抗真菌剤の投与を行い、感染症予防とし、制吐剤の投与は全例に行っている。139 例に対して、合計 416 コースの VAD 療法を行い、うち 117 例は、3 コースの 13 例には 4 コース行った。なおこの論文では、この治療法が、中心静脈留置を必要としており、外来治療を困難にしていること、留置したカテーテルに伴う敗血症、血栓症が 24%にもあったことを不利益としている(Bri J Haematol. 105:127-130. 1999)。

5. Dimopoulos MA らは VAD と liposomal doxorubicin(VAD doxil 群)の比較試験を行っている(Ann Oncol 14:1039-44, 2003)。127 例の VAD 療法と、132 例の liposomal doxorubicin(VAD doxil 群)を用いた群との比較では、127 例 VAD 群のみの結果について記載する。年齢中央値 66(37-88)歳、男性 67 例、女性 59 例、治療に対する反応は完全寛解 16 例(12.6%)、部分寛解 62 例(48.8%)、反応なしが、49 例(38.6%)であり、grade 2 以上の好中球減少 20%、grade 2 以上の血小板減少 10%、grade 2 以上の吐き

気、嘔吐4%、脱毛55%、grade 2以上の粘膜障害7%、grade 2以上のerythrodysesthesia 2%、grade 2以上の神経障害13%であった。VAD doxil 群でもほぼ同じであった。VADでのTTPは23.93ヶ月間であった。(95%CI16.92~30.94)

6. Gertz MAらはVADとVADにinterferon alfa2を併用した群との比較を報告した(Am J Clin Oncol. 18:475-480, 1995)。1990年から1992年までに47例の第1選択治療に不応であった骨髄腫患者、VAD単独群24例、interferon併用群23例の比較である。差は認められず、有害事象については24例のVAD単独において、白血球減少11例、血小板減少4例、貧血9例、感染症6例、口腔粘膜障害1例、肺炎3例、低血圧1例、神経障害；運動性2例、浮腫1例、高血糖1例、その他3例であった。

7. Lokhorst HMらは、77例のVAD療法に続いて、末梢血幹細胞採取を行った。77例中62例にVAD療法で行っている。62例中72%（部分寛解70%、完全寛解2%）であり、VAD療法中の有害事象として、grade2以上の感染5例、grade3の感染症2例であった。治療中の死亡例はいなかった。治療後はPDで1例死亡している。

8. Cesana Cらは、97例に対して、合計340コースのVAD療法について細菌感染症の危険因子について報告している。(Haematologica 88:1022-1028, 2003) 1990年5月から2001年12月までの97例において、340コース中、敗血症3例(1.5%)、肺炎18例(9.7%)、CMV感染症2例、原因不明熱1例であった。その他に軽度の感染症として、尿路感染3例、急性気管支炎1例、皮膚蜂か織炎、である。帯状疱疹3例、口腔内カンジダ症4例、32例の患者に合計44回感染症のエピソードがあった。危険因子については単または多変量解析によって、診断後4ヶ月以後、好中球数最低値が1,000未満、血清クレアチニン値1.2mg/dLをこえている、抗生物質の予防投与の内場合、中心静脈留置、に感染症発症の危険率が高くなるとしている。治療前の危険因子としては男性、前治療歴を有する、持続点滴による投与、年齢56歳を越えた場合、骨髄腫のタイプとしては、病期にはよらず、尿中L鎖陽性者、PS、非寛解例に高かった。以上の8編の論文から好中球減少は約20%に認められ、感染症の合併には注意を要する。またこの疾患自体が免疫不全であり、高齢者に多い疾患であり、感染症、特に肺炎の合併、PSの不良例では注意する。

#### 4. 本療法の位置づけについて

##### 他剤、他の組み合わせとの比較等について

VAD療法はMPまたはVMCPとの比較がされるが、奏功率では特に比較試験はない。すでに国際的にも国内でも標準的治療法のひとつであり、非常に高頻度に使用されている。すでに米国では次世代の薬剤の臨床試験でもこの治療法後が条件となっているものもある。VADとそれ以外ではVAD+interferonまたはVADのdoxil使用群との比較、VAD+Cyclosporin Aとの比較があるが、有意な差はなく、ほぼ同様の成績と有害事象であるので、上記に述べた。

## 5. 国内における本剤の使用状況について

### 公表論文等

(公表論文の中で国内での使用状況を裏づけるもの、研究班等でのアンケート等、国内での使用状況の妥当性を示す説明。)

Suguro M, Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Matsuyama T, Takezako N, Miwa A, Togawa A.

High serum lactate dehydrogenase level predicts short survival after vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) salvage for refractory multiple myeloma.

Am J Hematol. 2000 ;65(2):132-5.

日本での不応性骨髄腫 36 例に行われた 1990 年から 1999 年にかけての retrospective study であり、診断から VAD 療法に入るまでの中央値は 14 ヶ月間(2-76)、血清 LDH 値が高い群では予後不良であると報告している。

Fujii Y, Nisimura Y, Tanizawa Y, Azuno Y, Yaga K, Hirose Y, Kaku K, Kaneko T, Matsumoto N.

[VAD regimen for multiple myeloma—the effectiveness as first line therapy]

6 例の未治療例および 4 例の既治療例に対して、VAD 療法を行ったところ、それぞれ 67%、50% に有効性が認められ、奏功持続期間は 4-38 ヶ月間であり、感染症は 36.8% に認められたが、重篤なものは観察されなかった。有用であるとしている。

臨床血液 1991 Mar;32(3):280-2.

Amano M, Itoh K, Togawa A. [VAD chemotherapy of multiple myeloma]

臨床血液 1990 Jul;31(7):917-21.

12 例の不応性または再発した骨髄腫に、行われ、7 例に奏功し、部分寛解 3, minor response 4 例である。63.7% に奏功したと考えられる。感染症、消化管出血、うっ血性心不全が有害事象として報告された。

国内においてすでに繁用されており、使用経験は多い。論文にはすでに新規性がないためになっていない。

## 6. 本剤の安全性に関する評価

VAD は公表時の主な毒性は骨髄抑制であり、現在では G-CSF の使用により、骨髄抑制に伴う好中球減少による重症感染症は十分な対応が可能となっている。軽度の末梢神経障害が約 20% に生じる。

Dimopoulos MA らは VAD と liposomal doxorubicin (VAD doxil 群) の比較試験を行っている (Ann Oncol 14:1039-44, 2003)。この報告がもっとも頻度の記載が詳細にされている。127 例の VAD 療法と、132 例の liposomal doxorubicin (VAD doxil 群) を用いた群との比較では、127 例 VAD 群のみの結果について記載する。年齢中央値 66 (37-88) 歳、男性 67 例、女性 59 例、治療に対する反応は完全寛解 16 例 (12.6%)、部分寛解 62 例 (48.8%)、反応なしが、49 例 (38.6%) であり、grade 2 以上の好中球減少 20%、grade 2 以上の血小板減少 10%、である。

doxorubicin, vincristine 使用に習熟している医師であれば問題ないが、使用に習熟していない場合には添付文書などにおける使用上の注意を十分に理解して上で、抗癌剤の使用を熟知した医師の指導の基で実施することが重要と判断する。

vincristine はこれまでに投与日数の誤りから、医療過誤のおこる場合があり、院内に医療安全などの対策、処方日数のダブルチェック、研修医または処方医に対する上級医のチェック機構があることが望ましい。

#### 7. 本剤の投与量の妥当性について

(doxorubicin, vincristine) 持続点滴 4日間（総量）であり、既承認の癌腫での使用法と同様である。ただし持続点滴のために安全性が担保されるために中心静脈留置を要する。