

抗がん剤報告書：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）

1．報告書の対象となる療法等について

療法名	小児がんに対するシスプラチンを含む多剤併用療法
未承認効能・効果を含む医薬品名	シスプラチン
未承認用法・用量を含む医薬品名	シスプラチン
予定効能・効果	小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫，神経芽腫，肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍，髄芽腫など）
予定用法・用量	<u>シスプラチンとして，60 ないし 100 mg/m²を 1 日間点滴静注，あるいは 1 日 20 mg/m²を 5 日間点滴静注する．なお，投与量および投与日数は，疾患や症状および併用する抗悪性腫瘍剤の投与量などに応じて適宜減量する．特に，1 歳未満もしくは体重 10 kg 未満の小児に対して，1 回投与量が 80 mg/m²程度を越えるような場合には 3 mg/kg とするなど，投与量には十分配慮すること．</u>

2．公知の取扱いについて

無作為化比較試験等の公表論文

本報告書に記載した論文は，米国 National Institute of Health の機関である National Center for Biotechnology Information 内にある文献データベース National Library of Medicine の PubMed（<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>）にアクセスし，Review，Randomized Controlled Trial，Practice Guideline，Meta-analysis，Editorial，Clinical Trial 別に，各疾患名をキーワードとして chemotherapy と掛け合わせ検索した．その中で，本報告書の趣旨に関係が無いもしくは関連が薄い論文は選択せず，症例数が多い論文や各疾患に対する治療法開発の歴史から考えて特に重要と思われる論文を重点的に抽出した．

A. 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍

1. Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al. J Clin Oncol 18: 2665-2675, 2000.
2. Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. J Clin Oncol 11: 96-99, 1993.
3. Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al. J Clin Oncol 22: 3819-3828, 2000.
4. von Schweinitz D, Byrd DJ, Hecker H, et al. Eur J Cancer 33: 1243, 1997.
5. Fuchs J, Rydzynski J, von Schweinitz D, et al. Cancer 95: 172-182, 2002.
6. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. J Clin Oncol 20: 2789-2797, 2002.

7. Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al. J Pediatr Surg 37; 851-856, 2002.

B. 横紋筋肉腫

8. Baum ES, Gaynon P, Greenberg L, et al. Cancer Treat Rep. 1981; 65: 815-822.
9. Crist WM, Gehan EA, Ragab AH, et al. J Clin Oncol 13: 610-630, 1995.
10. Flamant F, Rodary C, Rey A, et al. Eur J Cancer 34: 1050-1062, 1998.

C. 髄芽腫

11. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al. Int J Rad Oncol Biol Phys 46: 269-279, 2000.
12. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. J Clin Oncol 17: 2127-2136, 1999
13. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. J Neurosurg 81: 690-698, 1994

D. 神経芽腫

14. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. N Engl J Med 341: 1165-1173, 1999.
15. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al. J Clin Oncol 16: 1256-1264, 1998.
16. Katzenstein HM, Bowman LC, Brodner GM, et al. J Clin Oncol. 16: 2007-2017, 1998.
17. Kletzel M, Katzenstein M, Haut PR, et al. J Clin Oncol 20: 2284-2292, 2002.
18. Cohn SL, Moss TJ, Hoover M, et al. Bone marrow Transplant 20: 543-551, 1997.
19. Frappaz D, Michon J, Coze C, et al. J Clin Oncol 18: 468-476, 2000.
20. Frappaz D, Perol D, Michon J, et al. Br J Cancer 87: 1197-1203, 2002.
21. Stram DO, Matthay KK, O'leary M, et al. J Clin Oncol 14: 2417-2426, 1996.
22. Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al. J Pediatr Hematol Oncol 24: 613-621, 2002

教科書

A. 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍

1. Vincent T. DeVita, Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th Edition: Chapter 44 Cancer of childhood 44.2 Solid Tumor of Childhood

米国大規模多施設共同臨床研究グループである Children's Cancer group (CCG) と Pediatric Oncology Group (POG) では、小児の悪性肝疾患患者（肝芽腫と肝細胞がん）で塩酸ドキソルビシンと本剤の併用療法と本剤、ビンクリスチン、5-FU の併用療法の無作為比較試験を実施した。これらの臨床試験における無病生存率や全生存率は各ステージでほぼ同様であったが、本剤、ビンクリスチン、5-FU の併用療法の方が骨髄抑制は少なく、中心静脈栄養の期間が短く、治療関連合併症死が少なく、無病生存率は stage I が 85%、stage II が 100%、stage III が 62%、stage IV が 23%であった。同様の成績はカナダや日本、ドイツから報告されている。これらの結果から、初回切除不能な症例においても、このような併用化学療法を実施することにより、切除が可能になりえることが示された。

2. Abeloff, Clinical Oncology, 2nd Edition

Children's Cancer Group (CCG) によれば本剤と塩酸ドキソルビシンの持続静注により初診時切除不能例の 75% が治療に反応し、うち 58% が治療後寛解を維持した。Pediatric Oncology Group (POG) でも本剤、ビンクリスチン、5-FU の併用療法により、同様の成績を出している。この2つの臨床試験成績が CCG と POG 共同で比較検討された結果、無病生存率に有意差のないことが明らかにされ、95% (stages I and II)、60% (stage III)、25% (stage IV)であった。German Cooperative Pediatric Liver

Tumor Study は肝芽腫に対する イホスファミド, 塩酸ドキソルビシン, 本剤の有効性を示し, 全体の無病生存率で75%, III or IV に限っても67%の成績を示した。

3. Tomlinson GE and Finegold MJ. Chemotherapy, TREATMENT, TUMORS OF THE LIVER, In: Pizzo PA and Poplack DG (eds). Principle and Practice of Pediatric Oncology, 4th eds. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 2002, p857-858.

Recent Chemotherapy regimens for hepatoblastoma

Study group	Schema	Overall survival (length of follow up)	N
Children's Cancer Group	本剤 100mg/m ² + 塩酸ドキソルビシン 20mg/m ² , day1-4 を 4 コース行う。	67% (2yr)	26
Pediatric Oncology Group	本剤 90mg/m ² (course1), その後 本剤 90mg/m ² + ビンクリスチン 1.5mg/m ² + 5-FU 600mg/m ² を 4 コース(2ないし5コース)行う。	67% (4yr)	60
International society of Pediatric oncology	本剤 80mg/m ² over 24h + 塩酸ドキソルビシン 60mg/m ² , over 48h を 4 コース行った後, 手術を行い, 術後2コース行う。	75% (5yr)	154
German Society of Pediatric Oncology and Hematology	イホスファミド 3.5g/m ² + 本剤 100mg/m ² + 塩酸ドキソルビシン 60mg/m ² を 2- 4 コース行い, 手術. 術後2コース行う。	75% (64 ヶ月)	72

4. Behrman: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed.

肝芽腫に対しては本剤+ビンクリスチン+5FUまたは塩酸ドキソルビシンの組み合わせが有効で, 完全切除後の治癒の可能性が増加する。

B. 横紋筋肉腫

5. Wexler LH, Crist WM, Helman LJ. Principles of chemotherapy, Combined-Modality Therapy, TREATMENT, Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and practice of pediatric oncology. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILLKINS; Philadelphia; 2002. p953-956.

本剤, エトポシドならびにダカルバジンが単剤もしくは様々な併用療法で, 本疾患に対し抗腫瘍活性を持つことが最近の20年間で示されてきたと記載されている。また, 米国 IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) の臨床研究を引用し, IRS-III において本剤とエトポシドの併用は完全寛解率と無増悪生存率を改善しなかったものの, 初期化学療法において両薬剤を初期化学療法に含めるべきか否かについては, その後の臨床研究では明らかにされることがなかった, と記載されている。

C. 髄芽腫

6. Strother DR, Pollack IF, Fisher PG, et al. Chemotherapy, Treatment, MEDULLOBLASTOMA, TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and

practice of pediatric oncology. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; Philadelphia; 2002. p782-783.

髄芽腫に対しては、本剤とピンクリスチン、本剤とエトポシド、本剤とピンクリスチンとシクロホスファミドなどの組み合わせが、抗腫瘍効果を持つことが確認されている、と記載されている。

D. 神経芽腫

7. Brodeur GM, Maris JM. PRINCIPLES OF INITIAL THERAPY, NEUROBLASTOMA. In: Pizzo PA, Poplack DG: Principles and practice of pediatric oncology, 4th eds. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 2002, p913-922.

本教科書では特定の薬剤を取り上げて述べることは避けられているが、米国の大規模治療研究グループであるChildren's Cancer Group (CCG) とPediatric Oncology Group (POG) の治療研究で使用されたレジメンとその奏効率が表に纏められており、良好な成績が示されている。すなわち、1985年から1989年にかけて行われたCCG-321P2研究では207例を対象として、本剤 60 mg/m² 1日、ドキソルビシン 30 mg/m² 1日、エトポシド 100 mg/m² 4日、シクロホスファミド 900 mg/m² 2日を28日周期で5ないし7コース施行し、完全寛解と部分寛解を合わせて76%、1987年から1991年にかけて行われたPOG-8742研究 (regimen 1) では、111例を対象とし、本剤 40 mg/m² 5日、エトポシド 100 mg/m² 4日、ドキソルビシン 35 mg/m² 1日ないしシクロホスファミド 150 mg/m² 7日を5コース施行し、寛解率77%、POG-8742研究 (regimen 2) では、115例を対象とし、本剤 90 mg/m² 5日、エトポシド 100 mg/m² 1日、ドキソルビシン 35 mg/m² 1日、シクロホスファミド 150 mg/m² 8日を21日周期で5コース施行し寛解率68%である

peer-review journal に掲載された総説、メタ・アナリシス

A. 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍

1. Perilongo G, Shafford E, Plaschkes J. SIOPEL trials using preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. LANCET Oncol 1: 94-100, 2000.

ヨーロッパを中心とした国際多施設共同治療研究グループである SIOPEL (International Society of Pediatric Oncology) における、肝芽腫の治療研究シリーズ SIOPEL に関する総説。1990年に始まった同治療研究は本総説公表時には3つ目が開始されているが、化学療法は一貫して本剤単剤ないしは本剤と塩酸ドキソルビシン2剤の併用療法である。

2. Herzog CE, Andrassy RJ, Eftekhari F. Childhood cancers: Hepatoblastoma. The Oncologist 5: 445-453, 2000.

米国 CCG と POG の共同治療研究報告である上記「無作為化比較試験等の公表論文」の1)と、ドイツの治療研究報告である上記「無作為化比較試験等の公表論文」の5)を引用して、肝芽腫に対する代表的併用化学療法であることが述べられている。

B. 横紋筋肉腫

3. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23: 215-220.

本総説は、1972年から全米で開始された Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) の治療研究シリーズ I から V までは纏めたものである。本総説の Evolution of chemotherapy for rhabdomyosarcoma/undifferentiated sarcoma の中に過去 IRS で使用された抗がん剤について記載されているが、本剤とエトポシドの併用は再発症例に対して、緩やかな抗腫瘍活性を示すこ

と、標準的な VAC 療法（ピンクリスチン，アクチノマイシン D，シクロホスファミド）と比較して，VAC 療法に塩酸ドキソルビンと本剤の併用療法を組み込んだ場合，VAC 療法に塩酸ドキソルビン，本剤，ならびにエトポシドの併用療法を組み込んだ場合，何れの場合においても治療成績が変わらなかったという IRS-III 研究が述べられている．

4. Dagher R and Helman L. Oncologist 4: 34-44, 1999.

上記「無作為化比較試験等の公表論文」の A の論文 7 を引用し本剤は group III と IV の横紋筋肉腫において結果を改善しなかったと記載されている．一方，塩酸ドキソルビンと本剤は一部の横紋筋肉腫症例に対しては VAC（ピンクリスチン，アクチノマイシン D，シクロホスファミド）療法に追加する意味があるかもしれない，とも記載がある．すなわち，米国 IRS（Intergroup Rhabdomyosarcoma Study）-III において group I と II の胞巣型横紋筋肉腫では，VAC 療法に塩酸ドキソルビンと本剤を加えることで生存率が改善したこと，同様の治療を行った場合，膀胱原発の group III 症例では最終的に膀胱を温存できる割合が 2 倍となることが記載されている．

C. 髄芽腫

5. Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. Lancet Oncol 5: 209, 2004.

下記の表として，髄芽腫に対して行われた臨床試験の結果がまとめられている．本疾患に対する放射線療法の時期や照射量，至適化学療法剤の組み合わせや投与スケジュールと量，施行回数，放射線照射施行時期との関係など，未確立の事項が多々あるために，本剤が全ての試験に組み込まれているわけではないが，重要な治療薬剤の一つと考えられる．

Results of clinical trials in medulloblastoma

Trial	Accrual period	Eligible patients	Treatment (Gy, posterior fossa/ craniospinal axis)	Progression-free survival at 5 years (%)	P
Average risk					
HIT'91	1991-97	1181	イホスファミド，エトポシド，メトトレキサート，本剤，照射前シタラビン vs ピンクリスチン，ロムスチン，照射後本剤	65 vs 78	<0.03
SIOP III	1992-2000	179	放射線照射 vs ピンクリスチン，エトポシド，カルボプラチン，照射前シクロホスファミド	60 vs 74	0.036
CCG9892	1990-94	65	照射後ピンクリスチン，ロムスチン，本剤	79	...
SJBM'96	1996-99	34	大量 シクロホスファミド，本剤，照射後ピンクリスチン	94	...

High risk					
CCG921	1986-92	203	Eight drugs in 1 day preradiation and postradiation vs 照射後ピンクリスチン, ロムスチン, プレドニゾロン	43 vs 63	0.006
SJBM'96	1996-99	19	Topotecan window preradiation then high-dose シクロホスファミド, 本剤, ピンクリスチン	84	...
Limited institution					
CHOP/CNMC/CMCD	1983-93	15	ピンクリスチン, ロムスチン, 本剤 postradiation	67	...
D. 神経芽腫					
6. Weinstein JL , Katzenstein HM, Cohn SL. Oncologist 8: 278–292, 2003.					
本総説の治療に関する項では ,主に米国の Children's Cancer Study Group と Pediatric Oncology Group で施行された臨床試験に関する発表論文を基に ,治療戦略と治療成績について詳述されている . その根拠となった論文では , 一部を除いてシクロホスファミドとドキソルビシン , 本剤ならびにエトポシドから構成される 4 剤による併用化学療法で治療することが前提となっている .					
学会又は組織・機構の診療ガイドライン					
1) 米国 National Cancer Institute の PDQ (physician Data Query) によるガイドライン .					
A. 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍					
Childhood Liver Cancer (Physician Data Query®): Treatment, National Cancer Institute					
http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/childliver/healthprofessional/#Section_80					
stage I and II の肝芽腫					
本剤を中心とした化学療法により stage I と stage II では 90 % 以上の生存率である . 手術前に塩酸ドキソルビシン/本剤 による化学療法を行うことでほぼ同等の成績が報告されている (5 年の無病生存率 88 %) . 肝芽腫に対する本剤/ピンクリスチン/5-FU と 本剤/塩酸ドキソルビシンの無作為の臨床試験の結果はほぼ同等であったが , 前者の方が副作用が少なかった .					
stage III の肝芽腫					
診断時切除不能な場合でも本剤を中心とした化学療法により , 75 % の患者が切除可能になり , 60 - 65 % の患者が無病生存している . 無作為比較試験により本剤/ピンクリスチン/5-FU と 本剤/塩酸ドキソルビシン は同等の効果であることが示されたが , 前者の方が副作用は軽かった . しかしながら , 塩酸ドキソルビシン/本剤を含む治療法の場合であっても , 投与量や治療スケジュールによっては副作用が少ない場合もあった . 進行期の肝芽腫では , この他イホスファミド, 本剤, 塩酸ドキソルビシンの組み合わせも使用されている . これら術前の化学療法によっても切除が可能にならない場合には本剤 と エトポシドの大量療法な					

ど別の化学療法や、放射線療法、動注療法、肝移植を考慮する。

Stage IV の肝芽腫

塩酸ドキソルビン/本剤 療法により初発時転移のあった患者の50%以上が診断から5年後に生存している。無作為比較試験により本剤/ピンクリスチン/5-FU と 本剤/塩酸ドキソルビン は同等の効果であることが示されたが、前者の方が副作用が軽かった。進行期の肝芽腫では、この他イホスファミド、本剤、塩酸ドキソルビンの組み合わせも使用されている。化学療法によっても切除可能にならない場合には別の治療(例えば本剤とエトポシドによる大量療法)を行う。標準治療である 本剤/ピンクリスチン/5-FU または 塩酸ドキソルビン/本剤 の組み合わせによる治療を4コース実施した後、外科的に腫瘍を全摘する。全摘できた場合さらに2コース同様の化学療法を実施する。もし全摘ができなかった場合には別の治療を行う。

stage I and II の肝細胞癌

本剤と塩酸ドキソルビンによるアジュバント化学療法が推奨されている。

stage III/IV の肝細胞癌

本剤とピンクリスチン、5-FU もしくは塩酸ドキソルビンの併用化学療法は、切除不能の肝細胞癌に対しては効果的ではないが、本剤と塩酸ドキソルビンによる併用化学療法を施行することで、腫瘍が縮小し切除可能となるケースが時に認められる。

B. 横紋筋肉腫

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/childrhabdomyosarcoma/healthprofessional/>

本剤に関する記載はない。

C. 髄芽腫

Childhood Liver Cancer (Physician Data Query®): Treatment, National Cancer Institute

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/childmedulloblastoma/healthprofessional/>

“Untreated Childhood Medulloblastoma”の項に、“average risk”には本報告書「無作為化比較試験等の公表論文」の C-11, “poor risk”には同じく の C-13 を引用し、(本剤を含む)化学療法を施行するべき事が記載されている。

D. 神経芽腫

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/neuroblastoma/healthprofessional/>

“Treatment overview”の“Treatment of High Risk Neuroblastoma”内にある“Standard Treatment”の項に、高危険群においては非常に大量の化学療法剤を投与するのであって、化学療法剤としてはシクロホスファミド、イホスファミド、本剤、カルボプラチン、ピンクリスチン、ドキソルビンおよびエトポシドがしばしば用いられる、と記載されている。

総評

以上の根拠から、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、横紋筋肉腫、髄芽腫、神経芽腫等の小児悪性固形腫瘍に対して、本剤を含む併用化学療法の有効性ならびに安全性は医学・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

以下に、本報告書「2. 公知の取扱いについて」に記載した論文番号に従って、主要評価論文内容の概略を記載する。なお、毒性情報は記載のある限り引用した。

A. 肝芽腫

論文1 (Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al. J Clin Oncol 18: 2665-2675, 2000.)

米国Children's Cancer GroupとPediatric Oncology Groupが共同で、全病期の肝芽腫182例を対象として、本剤90 mg/m²/6時間(一歳未満は3 mg/kg/6時間)1日、ピンクリスチン1.5 mg/m²1日、5-FU 600 mg/m²1日の併用療法(レジメンA)と、本剤90 mg/m²/6時間(一歳未満は3 mg/kg/6時間)1日、塩酸ドキソルピシン20 mg/m²/日持続点滴3日間(レジメンB)を3週間以上の間隔で繰り返し投与する無作為化比較試験を行った。ただし、stage Iでfavorable histologyの9例は無作為化比較試験には登録されなかった。無作為割付が行われた症例は173例で、全体の5年無イベント生存率はレジメンAとBで、それぞれ57%と69% (p=.09)と有意差を認めなかった。また、stage IとII、およびstage IIIとIVに分けて比較してみても、レジメンAとBにおいて無イベント生存率には差がなかった。なお、両治療レジメンをあわせて、5年無イベント生存率はstage I-unfavorable histology, stage II, stage III, stage IVで各々91%, 100%, 64%, 25%であった。

一方、好中球減少、血小板減少、貧血、口内炎、心毒性、腎毒性はレジメンBで有意に多かった。本臨床試験には手術が組み込まれているが、手術に関連しない治療関連合併症死はレジメンAで1例に、レジメンBで5例に発生した。死因の内訳は、レジメンAでDICと肺水腫、レジメンBではウイルス感染症2例、敗血症と多臓器不全が1例、心毒性が2例であった。

論文2 (Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. J Clin Oncol 11:96-99, 1993.)

米国POGからの報告。Favorable histologyを示したstage Iを除く全病期73例を対象とした、多施設共同前方視的単一アーム治療研究。本剤90 mg/m²1日を1コース施行後、本剤90 mg/m²(体重が10 kg未満の症例では3 mg/kg)1日、ピンクリスチン1.5 mg/m²1日、5-FU 600 mg/m²1日の併用療法を3週間毎に4コース施行。Stage IとIIでは以後は無治療とし、stage IIIとIVでは同療法を2コース追加、さらに局所放射線照射も併用した。Stage Iのunfavorable histologyとstage IIで5年無イベント生存率は90%、stage IIIで4年無イベント生存率は67%、stage IVの8例中5例は部分寛解となったが無病生存者は1例のみであった。

治療関連毒性は、grade 4の血液毒性が73例中29例に認められ、敗血症が2回観察された。不可逆的な腎毒性は認められなかったが、生存していた45例中3例で、感音性難聴のために補聴器が必要であった。その3例はいずれも6コース以上の本剤投与(総投与量540 mg)を受けていた。

論文3 (Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al. J Clin Oncol 22: 3819-3828, 2000.)

ヨーロッパを中心とした大規模多施設共同小児がん治療研究グループであるSIOP(International Society of Pediatric Oncology)からの前方視的単一アーム治療研究の報告。対象は全病期の肝芽腫154例で、施行した化学療法は本剤80 mg/m²/24時間持続点滴1日と塩酸ドキソルピシン30 mg/m²/24時間持続点滴(1コース合計60 mg/m²)2日の併用化学療法(PLADO)。両薬剤とも、体重が10 kg未満の症例では30 kgを1m²とし

て実際の投与量を換算した。本臨床試験における両薬剤の予定総投与量は本剤と塩酸ドキソルピシンが各々 480 mg/m^2 , 360 mg/m^2 である。手術前後で合計4ないし6コースのPLADOが施行された。その結果、5年無病生存率はstage I, II, III, IVで各々100%, 83%, 56%, 46%であった。

施行された併用化学療法PLADOは合計774コースであったが、化学療法関連死亡は3例であった。そのうち2例は初回化学療法後に敗血症を来したものであったが、いずれも診断時から全身状態が極めて不良であった。残りの1例は乳児例であったが、薬剤投与量を体重換算すべきところを体表面積で算出したため、塩酸ドキソルピシンが過量投与(総量 420 mg/m^2)となり心筋症となったものであった。

論文4 (von Schweinitz D, Byrd DJ, Hecker H, et al. Eur J Cancer 33:1243, 1997.)

German Society for Paediatric Oncology and Haematologyからの多施設共同前方視的単一アーム治療研究HB89の報告。全病期72例を対象とし、術後化学療法としてイホスファミド $3.5 \text{ g/m}^2/3$ 日、本剤 $20 \text{ mg/m}^2/日$ を5日間、塩酸ドキソルピシン $30 \text{ mg/m}^2/日$ を2日間の併用療法(IPA)をstage Iには3コース、stage II以上には4コース施行。無病生存率はstage I, II, III, IVで各々100%, 50%, 71%, 29%であった。

本剤を含む併用化学療法IPAによる毒性としては、血液毒性を主として grade III/IV が全242コース中14%に発生した。毒性死は2例で、いずれも初回化学療法中であった。1例は2生月の乳児で巨大な腫瘍があり初回化学療法中に肝不全となった。他の1例は4歳で主門脈に腫瘍が浸潤しており、化学療法中に食道静脈瘤破裂を来した。

論文5 (Fuchs J, Rydzynski J, von Schweinitz D, et al. Cancer 95: 172-182, 2002.)

ドイツからの前方視的多施設共同単一アーム治療研究HB94の報告。全病期69例が対象。治療スケジュールは病期と初期化学療法に対する反応性により異なるが、本剤 $20 \text{ mg/m}^2/日$ を5日間、イホスファミド $3.5 \text{ g/m}^2/3$ 日、塩酸ドキソルピシン $30 \text{ mg/m}^2/日$ を2日間の併用療法(CDDP/IFO/DOXO)と、カルボプラチン $200 \text{ mg/m}^2/日$ を4日間、エトポシド $100 \text{ mg/m}^2/日$ を4日間とから成る2つの併用化学療法を施行した。但し1歳未満の乳児例においては、 1m^2 を 30 kg として体重換算で薬剤投与量を決定した。その結果、無病生存率はstage I, II, III, IVで各々89%, 100%, 68%, 21%であった。

CDDP/IFO/DOXO は68例に185コース施行されたが、血液毒性を主として grade 3, 4の毒性を39例に認め、2例が重度の骨髄無形成による敗血症により死亡した。

論文6 (Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. J Clin Oncol 20; 2789-2797, 2002.)

米国Children's Cancer GroupとPediatric Oncology Groupが共同で、全病期の肝細胞癌46例を対象として、本剤 $90 \text{ mg/m}^2/6$ 時間(一歳未満は 3 mg/kg/6 時間)1日、ビンクリスチン 1.5 mg/m^2 1日、5-FU 600 mg/m^2 1日の併用療法(レジメンA)と、本剤 $90 \text{ mg/m}^2/6$ 時間(一歳未満は 3 mg/kg/6 時間)1日、塩酸ドキソルピシン $20 \text{ mg/m}^2/日$ 持続点滴3日間(レジメンB)を3週間以上の間隔で繰り返し投与する無作為化比較試験を行った。対象症例の病期はstage I, III, IVが各々8, 25, 13例であった。その結果、5年無イベント生存率はstage I, III, IVで各々88%, 8%, 0%であった。各レジメンで治療成績に統計学的な有意差はなかった。

化学療法による毒性としては、好中球減少、血小板減少、口内炎がレジメンBで有意に多かった。

治療関連死亡はレジメン B で 1 例認められたが、原因は緑膿菌による敗血症であった。

論文 7 (Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al. J Pediatr Surg 37: 851-856, 2002.)

本邦からの臨床試験結果報告。対象は全 1 4 5 例の肝原発悪性腫瘍の小児例。そのうち 1 3 4 例で解析が行われた。化学療法レジメンは、stage I/IIは本剤 40 mg/m²と塩酸ピラルピシン 30 mg/m²を 1 日 (91Aレジメン) ,stage III/IVは本剤 80 mg/m²を 1 日と塩酸ピラルピシン 30 mg/m²を 2 日(91Bレジメン) で、いずれのレジメンも全 6 コース施行された。その結果、3 年無イベント生存率はstage I, II, IIIA, IIIB, IVで各々88.9% , 84.2% , 67.5% , 47.1% , 40.6%と良好であった。

治療関連死亡は 7 例に認められ、そのうち 6 例は白血球減少に起因する敗血症が、1 例は肝不全が死因であった。

B. 横紋筋肉腫

論文 8 (Baum ES, Gaynon P, Greenberg L, et al. Cancer Treat Rep. 65: 815-822, 1981.)

114 人の治療抵抗性の小児固形腫瘍患者に対し、本剤の投与を行った。横紋筋肉腫 3 例を含む 18 例で反応を認めた。

論文 9 (Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. J Clin Oncol 1995; 13: 610-630.)

米国IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)からの多施設共同治療研究報告。Group III/IVにおいて VAC (ビンクリスチン 2 mg/m²を 1 日, アクチノマイシン D 0.015 mg/kgを 5 日間, シクロホスファミド 10 mg/kgを 3 日間; レジメン 34, 8 7 例), VAC + 塩酸ドキソルピシン(30 mg/m²を 2 日間) + 本剤(90 mg/m²を 1 日)(レジメン 35, 1 7 8 例), VAC + 塩酸ドキソルピシン+ 本剤 + エトポシド(100 mg/m²を 3 日間)(レジメン 36, 1 7 4 例)の 3 群での無作為割付比較試験を行った。Group IIIでは 5 年無増悪生存率がそれぞれ 70% , 62% , 56% , 全生存率がそれぞれ 70% , 63% , 64%であり, Group IVでは 5 年無増悪生存率がそれぞれ 27% , 27% , 30% , 全生存率がそれぞれ 27% , 31% , 29%であった。いずれも VAC 単独と比較して優位性は認めなかった。

また、Group / 胞巣型に対して pulsed VAdrC-VAC (ビンクリスチン 2 mg/m²を 1 日, 塩酸ドキソルピシン 30 mg/m²を 2 日間, シクロホスファミド 10 mg/kgを 3 日間) + 本剤(90 mg/m²を 1 日) + 放射線療法の治療 (レジメン 3 8) を行い (9 9 例), IRS- での VA または VAC + 放射線療法 (8 9 例) と比較し、それぞれ 5 年全生存率 80%、71% (p=0.01) , 5 年無増悪生存率 71% , 59% (p=0.02) と塩酸ドキソルピシンと本剤を追加する方が有意に優れていた。

重症もしくは生命を脅かす毒性を示した症例、あるいは死の転帰をとった症例の合計は、レジメン 3 4 , 3 5 , 3 6 , 3 8 で各々 9 1 , 9 7 , 9 6 , 9 3 % に上った。実際の毒性死症例数は、レジメン 3 4 , 3 5 , 3 6 , 3 8 で各々、8 7 例中 4 例、1 7 8 例中 1 3 例、1 7 4 例中 7 例、9 9 例中 1 例であった。

論文 1 0 (Flamant F, Rodary C, Rey A, et al. Eur J Cancer 34: 1050-1062, 1998)

ヨーロッパの多施設共同治療研究グループである SIOP (International Society of Pediatric Oncology)からの治療研究報告。IVA (イホスファミド 3 g/m²を 2 日間, ビンクリスチン 1.5 mg/m²を 1 日, アクチノマイシン D 1.5

mg/m²を1日)療法後の反応不良例に対して、DP療法(塩酸ドキソルピシン 60 mg/m²を1日、本剤 100 mg/m²を1日)を施行した。同研究グループの過去の臨床試験であるRMS75と比較すると、5年無イベント生存率は47%から、53%へと向上した。

骨髄抑制が化学療法の半分のコースで認められたが、培養陽性の感染症は全186例中26例(14%)に認められた。毒性死は2例(1%)に発生し、その死因は1例が敗血症、1例が塩酸ドキソルピシンによる心毒性であった。

C. 髄芽腫

論文 1 1 (Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al. Int J Rad Oncol Biol Phys 46: 269-279, 2000.)

The German Society of Pediatric Hematology and Oncology(GPOH)からの多施設共同無作為化比較試験の報告。対象症例数は184例。手術後に、イホスファミド(3 g/m²を5日間)、エトポシド(150 mg/m²を3日間)、メトトレキサート(5 g/m²を1日)、本剤(40 mg/m²を3日間)、シタラビン(400 mg/m²を3日間)を1ないし2コース施行し放射線療法を行う群(arm I)と、手術および放射線療法後に、ロムスチン(75 mg/m²)、ピンクリスチン(1.5 mg/m²)、本剤(70 mg/m²)を42日ごとに8コース行う群(arm II)とに無作為割付が行われた。その結果、頭蓋内転移ないし脊髄転移が無かった症例に限定すると、3年無再発生存率はarm Iとarm IIとで各々65%、78%と有意差(p<.03)をもってarm IIが優れていた。

治療関連死亡は両群あわせて2例に発生した。1例はarm Iで敗血症により、1例はarm IIで重症の白質脳症により死亡した。後者はプロトコルに反して放射線療法後にメトトレキサートの髄腔内投与が行われていた。Grade III/IVの感染症はarm IとIIで各々22%、18%であった。Grade III/IVの聴力障害はarm IとIIで各々2%、9%であった。骨髄抑制、感染症、聴力障害が原因で化学療法を中止しなければならなかった症例が、arm IとIIで各々3%、10%に認められた。また、化学療法剤の減量を要した症例が、arm IとIIで各々11%、63%であった。

論文 1 2 (Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. J Clin Oncol 17: 2127-2136, 1999.)

米国CCGからの報告。対象は播種の無い髄芽腫71例で、治療終了後の放射線治療による神経学的後遺症を軽減する目的で、照射線量を減量しピンクリスチン(1.5 mg/m²、毎週1回)、ロムスチン(75 mg/m²を1日、6週毎)、本剤(75 mg/m²を1日、6週毎)から成る化学療法を併用した前方視的単一アーム研究。化学療法は8コースが予定された。その結果、評価可能症例は65例で、3年および5年無増悪生存率は各々86%、79%と過去の治療成績と同等であり、化学療法の有効性が確認された。

一方、聴力障害が32%、腎障害が17%に発生した。敗血症を含む感染症が6例(9%)に発生したが、施行された全化学療法数464コースのうち7コース(1.5%)であった。毒性死亡は1例に発生したが、肺炎と敗血症によるものであった。

論文 1 3 (Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. J Neurosurg 81: 690-698, 1994.)

進行期を含んだ63例に対して、従来からの放射線療法に加えて、本剤、ロムスチン、ピンクリスチンの併用化学療法を施行した。その結果診断時転移を有する症例と限局例における5年無増悪生存率は各々、67%、90%と良好であった。

D. 神経芽腫

論文 1 4 (Matthey KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. N Engl J Med 341: 1165-1173, 1999.)

米国Children's Cancer Groupが施行した無作為割付比較試験の報告。Stage 神経芽腫小児 1 8 9 例に対して寛解導入化学療法（初期化学療法）として、エトポシド(100 mg/m² 2 日間)とドキソルビシン(30 mg/m² 1 日)、本剤(60 mg/m² 1 日)、およびシクロホスファミド(1000 mg/m² 2 日間)の併用療法を2 8 日毎に5 サイクル行い、その後の地固め療法として骨髄破壊的大量化学療法+自家移植群と非移植群に分かれる無作為割付が行われた。移植群の前処置は、エトポシド(640 mg/m²)とメルファラン(140 mg/m²)、カルボプラチン(1000 mg/m²)を併用し、非移植群はエトポシド(500 mg/m²/ 4 日間)と本剤(160 mg/m²/ 4 日間)、ドキソルビシン(40 mg/m²/ 4 日間)、イホスファミド(2.5 g/m² 4 日間)を併用する化学療法を3 サイクル施行する。本剤は両群で寛解導入化学療法に使用され、また骨髄破壊的大量化学療法と無作為割付後の地固め化学療法における化学療法群で使用されている。造血幹細胞移植併用大量化学療法群で3 年無病生存率 34%、化学療法群で 22% (p=.034)であった。

治療関連毒性としては、初期化学療法中に敗血症が1 7 例に認められた。地固め療法として化学療法を施行された群では、治療中に重篤な感染症および敗血症が各々 5 2 %、2 8 %に認められた。NCI-CTC, grade 3/4 の腎障害が化学療法群の 8 %に認められた。大量化学療法群では 1 8 %であった。治療関連死亡は化学療法群では 3 %であった。

論文 1 5 (Matthey KK, Perez C, Seeger RC, et al. J Clin Oncol 16: 1256-1264, 1998.)

米国Children's Cancer Groupが施行した試験の報告。Stage IIIの1 歳以上の神経芽腫小児 2 2 8 例が対象。寛解導入化学療法としてエトポシド(100 mg/m² 4 日間)とドキソルビシン(30 mg/m² 1 日)、本剤(60 mg/m² 1 日)、シクロホスファミド(900 mg/m² 2 日間)の併用療法(CCG-3881 研究ならびにCCG-3891 研究)が行われた。寛解導入療法後にCCG-3881 研究、CCG-3891 研究ともに骨髄破壊的移植前処置にエトポシド(160 mg/m² 4 日間)とカルボプラチン(250 mg/m² 4 日間)、全身放射線照射 10 Gyを使用して地固め療法を行った。Favorable biology群で、4 年無イベント生存率(EFS)は 100%と良好であり、unfavorable biology群でも 54%と良好な成績であった。

治療関連死亡は4 例認められた。但し、4 例中2 例は原疾患増悪後に発生した。

論文 1 9 (Frappaz D, Michon J, Coze C, et al. J Clin Oncol 18: 468-476, 2000.)

Stage の神経芽腫小児 99 例にエトポシド(100mg/m² 4 日間)とドキソルビシン(60mg/m² 1 日)、シクロホスファミド(300 mg/m² 5 日間)、ビンクリスチン(1.5 mg/m² 1 日)、本剤(90 mg/m² 1 日)の併用療法が行われた。地固め療法として骨髄破壊的大量化学療法と自家造血幹細胞移植が行われた。大量化学療法としてはビンクリスチン(1.5 mg/m²)、メルファラン(180 mg/m²)、全身照射 12 Gyまたはカルボプラチン(1750 mg/m²)、メルファラン(180 mg/m²)を施行した結果、評価可能 72 例における7 年の無増悪生存率は 29%であった。

論文 2 2 (Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al. J Pediatr Hematol Oncol 24: 613-621, 2002.)

Stage の神経芽腫日本人小児 301 例に対して、エトポシド (100 mg/m² 5 日間) とシクロホスファミド (1200 mg/m² 2 日間), ピラルピシン (40 mg/m² 1 日), 本剤 (25 mg/m² 5 日間) の併用療法 (A3 療法), またはエトポシド (100 mg/m² 5 日間) とシクロホスファミド (1200 mg/m² 1 日), ピラルピシン (40 mg/m² 1 日), 本剤 (90 mg/m² 1 日) の併用療法 (New A1 療法), あるいはシクロホスファミド (1200 mg/m² 1 日), ピンクリスチン (1.5 mg/m² 1 日), ピラルピシン (40 mg/m² 1 日), 本剤 (90 mg/m² 1 日) の併用療法 (A1 療法) が行なわれた。1985-1991 年の A1 療法 による併用療法では MYCN 増幅例の 5 年無再発生存率は 23.2% , MYCN 非増幅例では 33.3% であり, 1991-1999 年の A3 療法 による併用療法では、MYCN 増幅例の 5 年無再発生存率は 36.0% , また New A1 療法 による併用療法では, 5 年無再発生存率は 32.2% であった。

治療関連死亡は A3 療法で 8 8 例中 4 例, New A1 療法 1 3 3 例中 1 例であった。

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

本邦における精度の高い全国レベルの小児がん統計は存在しないが、小児がん患者のほとんどは小児慢性特定疾患治療研究事業に登録されていると推定されるため、同研究事業の統計から疫学データの概略を知ることができる。同研究事業の統計データ概略は国立成育医療センターのインターネットホームページ (<http://www.nch.go.jp/policy/shoumann.htm>) でアクセス可能で、その中から平成 12 年度における小児悪性腫瘍新規診断症例を抽出すると、下表の通りである。

平成 12 年度小児慢性特定疾患治療研究事業における新規診断小児がんの登録人数

急性白血病	1017
脳（脊髄）腫瘍	669
神経芽細胞種	431
悪性リンパ腫	231
網膜芽細胞種	137
骨肉腫	111
Ewing 肉腫	28
横紋筋肉腫	98
Wilms 腫瘍	60
肝芽腫	60
卵巣悪性腫瘍	26
悪性組織球症	33
甲状腺癌	27
睾丸腫瘍	21
合計	3271

この表に抽出した各疾患は、ICCC (International Classification of Childhood Cancer) によれば、さらに急性リンパ性白血病、急性非リンパ性白血病、上衣種、星細胞種、PNET、神経膠種、その他の頭蓋内脊髄内腫瘍、神経芽種、神経節芽種、その他の交感神経系腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、その他のリンパ網内系腫瘍、網膜芽細胞種、骨肉腫、Ewing 肉腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、肝芽腫、胚細胞種、性腺癌などに細分化される。さらに、厚生労働省統計表データベースシステム (http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/youran/indexk_1_1.html) を閲覧すると、本邦における 15 歳未満の人口総数は約 1800 万人、上表に対応すると思われる 18 歳未満は約 2530 万人であり、小児がん全体の頻度はもとより各種小児がんは稀少疾患であることが明らかである。

現時点で小児悪性固形腫瘍に対して保険上の承認が得られている薬剤はごく限られており、科学的に考えて現行の承認薬剤のみを用いた治療で、患者が当然期待する治療成績を得ることは不可能といえるであろう。

このような背景において本剤は、ほとんど全ての小児悪性固形腫瘍に対する第一ないし第二選択の併用療法に含まれる重要な薬剤であり、小児悪性固形腫瘍に対して早急な適応取得が望まれる薬剤の一つである。対象疾患に応じて用法・用量や併用抗がん剤に多少の違いがあることは当然であるが、本報告書 1. の予定用法・用量に示した方法を用いることによって、本剤を必要とする全ての小児悪性

固形腫瘍に対応可能と考えられる。

小児悪性固形腫瘍において 科学的に議論しうるデータが収集可能な 4 疾患について文献収集を行い、本剤を用いた併用療法の科学的妥当性を示すデータを上記 2. および 3. に紹介したが、何れの疾患も無作為比較試験を含む複数の臨床試験によって本剤の有効性ならびに安全性が示されている。また、小児期に発生する悪性固形腫瘍であっても、骨肉腫や睾丸腫瘍、頭頸部癌など成人にも発生する、ないし成人期に多く認められる腫瘍は、本報告書作成時点でも保険適応が得られている。一方、髄芽腫においても前向き第 II 相試験が示す高い有効性のデータから、選択すべき治療薬剤のひとつである事は疑いない。

横紋筋肉腫以外の小児悪性固形腫瘍においては、国、研究グループ、施設によって、独自レジメンを使用されている事が多いので、標準治療法として一義に決定する事が困難であるが、安全性担保の観点から、上記 1. に示した用法・用量の本剤、ならびにがん化学療法を熟知し十分経験を積んだ小児腫瘍診療を専門とする医師が妥当であると考えられる併用薬剤の用量設定において使用するべきであると考えられる。横紋筋肉腫においては、標準治療である VAC（ビンクリスチン・アクチノマイシン D・シクロホスファミド）療法に対する本剤を含む治療レジメンの優越性は証明されなかったものの非劣性は証明されており、進行期および胞巣型の組織型を示す症例に対しては依然利益があるものと考えられるため、標準治療が無効な一群や重篤な有害事象を来したために標準治療が継続困難な症例では、積極的に使用されるべき薬剤であると考えられる。

これらの事実は教科書および総説の記述でも確認され、また米国国立がん研究所（NCI）のホームページにも紹介されている内容と矛盾しないものであり、本剤が小児悪性固形腫瘍治療の第一ないし第二選択薬剤である事は医学薬学上公知であると考えられる。

以下に、本剤を含む併用化学療法の位置付けを各疾患群別に記載する。

肝芽腫その他肝悪性腫瘍

本報告書の「3. 裏付けとなるデータについて」に記載した公表論文にあるように、欧州と米国、さらに本邦においても、本疾患に対する化学療法剤としては本剤が第一選択となる中心的治療薬剤となっており、「2 項 教科書」の A や「2 項 peer-review journal に記載された総説、メタアナリシス」の A に記載したように、塩酸ドキソルビシンとともに本剤は肝芽腫に対する化学療法剤として必要不可欠であることは明白と判断できる。

一方、肝芽腫以外の肝悪性腫瘍としては成人型の肝細胞癌が小児にも発生することがあるが、極めて希少であるために、論文 6 程度の症例数を集めた臨床試験が認められるだけに過ぎないものの、非進行期の症例では明らかな有効性が認められ、さらに米国国立がん研究所のホームページである Childhood Liver Cancer (Physician Data Query®): Treatment, National Cancer Institute にも、本剤を用いて化学療法を施行するべく記載があり、本剤は肝芽腫同様、必要不可欠の抗がん剤であると判断した。

横紋筋肉腫

本疾患に対する確立された標準治療法としては、ビンクリスチン・アクチノマイシン D・シクロホスファミドの 3 剤を併用する VAC 療法である。しかし、診断時に遠隔転移を有する症例や原発巣を全的でない症例では VAC 療法をもってしても治療成績の向上が得られないため、新規治療法の開発が必要とされてきた。本報告書の「2 項 教科書」の B や「2 項 peer-review journal に記載された総説、メ

タアナリシス」の B に記載したように、米国の大規模前方視的臨床試験である IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) III において本剤とエトポシドの併用は完全寛解率と無増悪生存率を改善しなかったものの、初期化学療法において両薬剤を初期化学療法に含めるべきか否かについては、その後の臨床研究では明らかにされることがなかった、と記載されているし、group I と II の胞巣型横紋筋肉腫では、VAC 療法に塩酸ドキソルビンと本剤を加えることで生存率が改善したこと、同様の治療を行った場合、膀胱原発の group III 症例では最終的に膀胱を温存できる割合が2倍となることが記載されており、本薬剤は本疾患の治療薬剤として必要性が高いと考えられる。

髄芽腫

本疾患に対する治療としては、手術ならびに高用量の放射線照射であるが、放射線療法により治療終了後の神経学的後遺症が問題となるため、化学療法を治療に組み込み照射量を減量する臨床試験が施行されつつある。このような背景において、本疾患における標準的化学療法は未確立であるが、本報告書の「2 項 教科書」の C に記載したように、本剤は髄芽腫に対して抗腫瘍活性を持つうえ、「2 項 peer-review journal」に記載された総説、メタアナリシス」の C に記載したとおり、本剤を含む化学療法レジメンが複数施行され良好な治療成績を示しており、本剤は髄芽腫の治療薬剤として必要であると考えられる。

神経芽腫

Stage または の神経芽腫に対する標準的化学療法レジメンは確立されているとはいいがたいものの、本報告書「2 項 peer-review journal」に記載された総説、メタアナリシス」の D や、同じく「2 項 学会又は組織・機構の診療ガイドライン」に記載したとおり国内外を問わず塩酸ドキソルビン、本剤またはカルボプラチン、シクロホスファミド、エトポシド、イホスファミド、ビンクリスチン等の薬剤の一部または全てを組み合わせた併用療法を行うことは、治療の標準と言える。従って、神経芽腫に対し本剤は第一選択薬の一つと言えよう。本報告書作成時点では、神経芽腫に対する本剤の適応取得用法用量は 20 mg/m^2 を 1 日 1 回、5 日間連続投与となっているが、種々の併用薬剤との組み合わせや投与量、投与スケジュールは本報告書「3. 裏付けとなるデータについて」に記載した如く、国や施行した臨床試験により様々であり、現行の用法用量は変更されてよいと考える。

5. 国内における本剤の使用状況について

公表論文等

医学中央雑誌刊行会 (<http://login.jamas.or.jp/enter.html>) において、各診断名とシスプラチンをキーワードとして検索し、明らかに本剤を投与したと考えられる、ないし本剤投与症例が含まれると考えられた報告を抽出した。

無作為比較試験は無く、横紋筋肉腫と髄芽腫では施設のデータを集めた観察研究や1施設のケースシリーズ、症例報告のみであるが、本剤の我が国における日常的使用状況が反映されていると判断可能である。

肝芽腫

1. Sasaki F, et al. J Pediatr Surg 37: 851-856, 2002.

前記「3. 裏付けとなるデータについて」のA肝芽腫の項における論文7である。

横紋筋肉腫

2. 伊藤ら. 小児がん 37; 532-535, 2000.

症例報告. 横紋筋肉腫の11生月女児に対して、本剤 20 mg/m² 5日間 (総投与量 300 mg/m²) を含む多剤併用化学療法を施行し、治療終了8ヶ月後でも無病生存中である。

3. 井口ら. 癌の臨床 49: 49-53, 2003.

診断後10年後も無病生存している横紋筋肉腫の症例報告. 症例は5歳男児. 右上顎洞原発でgroup IIIであり、放射線療法と本剤 360 mg/m² (一回投与量は 90 mg/m²)、ピンクリスチン 78 mg/m²、塩酸ドキソルピシン 420 mg/m²、シクロホスファミド 550 mg/kg、アクチノマイシンD 0.585 mg/kg (いずれも総投与量) を点滴静注、メソトレキセート 108 mg、シタラピン 216 mg、プレドニゾロン 225 mg (いずれも総投与量) を髄注した。以後、無病生存中である。

4. 照井ら. 小児外科 35; 57-63, 2003.

診断時に水腎症を合併していた骨盤内原発横紋筋肉腫3例の報告. 一例目は7歳女児で、本剤 18 mg/m²、エトポシド 100 mg/m²、アクチノマイシンD 0.015 mg/kg 5日間を4週間隔で投与したが腫瘍死した。2例目は6歳男児で、本剤 20mg/m²とアクチノマイシンD 0.3mg/m² 5日間の化学療法を含む治療後に自家末梢血幹細胞移植を施行し、治療開始29ヶ月後で無病生存中。3例目は、8歳男児. ピンクリスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミド、塩酸ピラルピシン、イホスファミドを含む化学療法後、手術療法を施行し、本剤 20 mg/m²、アクチノマイシンD 0.3 mg/m² 5日間の化学療法を1コースと本剤 25 mg/m² 5日間、シクロホスファミド 1200 mg/m² 2日間、ピンクリスチン 1.5 mg/m² 1日、塩酸ピラルピシン 40 mg/m² 1日の化学療法を3コース施行後、自家末梢血幹細胞移植を施行し、治療開始21ヶ月後で無病生存中である。

5. 古田ら. 小児がん 39; 234-238, 2002.

7生月と2歳6ヶ月の進行期横紋筋肉腫症例の報告. いずれも本剤を含む多剤併用化学療法を施行し、発症から各々8年および2年、無病生存中である。

6. 原ら. 小児がん 36; 24-28, 1999.

単一施設からの横紋筋肉腫10例の後方視的研究報告. そのうち5例では、本剤を組み込んだ

併用化学療法を施行した。5例中3例では24ヶ月から40ヶ月で無病生存中である。
髄芽腫

7. 澤村豊ら, 小児がん 36: 553-557, 1999.

単一施設での15歳以下の小児髄芽腫17例の後方視的研究。化学療法は本剤20 mg/m²/日の5日間を含むICE療法(イホスファミド, 本剤, エトポシド)であり, 全脳全脊髄照射を併用した。その結果15例(88%)に完全寛解が得られ, 無病生存率は65%(平均追跡期間は44ヶ月)であった。死亡例は6例であったが, 全例原疾患が原因であった。

神経芽種

8. Kaneko M, et al. J Pediatr Hematol Oncol 24: 613-621, 2002.

前記「3. 裏付けとなるデータについて」のD神経芽腫の項における論文22である。

6. 本剤の安全性に関する評価

本剤を併用療法で使用する場合には骨髄抑制やその他の副作用が増強される可能性があるが, G-CSF製剤投与や輸血などの支持療法を積極的に行うことで対処が可能である。しかしながら, そのような対処を行っても重篤な出血や, 本報告書「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」に記載した如く, 敗血症をはじめとした重症感染症などを合併する危険が回避出来ない場合のみならず, 合併症死に至る症例が少数ながら存在するため, 専門家の慎重な観察が必要である。

さらに, 本剤は現在の添付文書に記載があるように, 腎障害と聴力障害を来しうるため, 使用においては, がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師(小児科医)が慎重に使用する, もしくはそのような医師の監督下において使用されるべきであると考える。

本報告書「3. 裏付けとなるデータについて」の項, 「臨床試験の試験成績に関する資料」に参考文献において報告されている重篤な毒性情報を併記しているが, 以下にまとめて再掲する。

A. 肝芽腫

論文1 (Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al. J Clin Oncol 18: 2665-2675, 2000.)

米国Children's Cancer GroupとPediatric Oncology Groupが共同で, 全病期の肝芽腫182例を対象として, 本剤90 mg/m²/6時間(一歳未満は3 mg/kg/6時間)1日, ビンクリスチン 1.5 mg/m² 1日, 5-FU 600 mg/m² 1日の併用療法(レジメンA)と, 本剤90 mg/m²/6時間(一歳未満は3 mg/kg/6時間)1日, 塩酸ドキソルビシン 20 mg/m²/日持続点滴3日間(レジメンB)を3週間以上の間隔で繰り返し投与する無作為化比較試験を行った。本臨床試験には手術が組み込まれているが, 手術に関連しない治療関連合併症死はレジメンAで1例に, レジメンBで5例に発生した。死因の内訳は, レジメンAでDICと肺水腫, レジメンBではウイルス感染症2例, 敗血症と多臓器不全が1例, 心毒性が2例であった。

論文2 (Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. J Clin Oncol 11:96-99, 1993.)

米国POGからの報告。Favorable histologyを示したstage Iを除く全病期73例を対象とした, 多施設共同前方視的単一アーム治療研究。本剤90 mg/m²1日を1コース施行後, 本剤90 mg/m²(体重が10kg未満の症例

では 3 mg/kg) 1 日, ビンクリスチン 1.5 mg/m² 1 日, 5-FU 600 mg/m² 1 日の併用療法を 3 週間毎に 4 コース施行. Stage I と II では以後は無治療とし, stage III と IV では同療法を 2 コース追加, さらに局所放射線照射も併用した. 治療関連毒性は, grade 4 の血液毒性が 73 例中 29 例に認められ, 敗血症が 2 回観察された. 不可逆的な腎毒性は認められなかったが, 生存していた 45 例中 3 例で, 感音性難聴のために補聴器が必要であった. その 3 例はいずれも 6 コース以上の本剤投与 (総投与量 540 mg/m²) を受けていた.

論文 3 (Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al. J Clin Oncol 22: 3819-3828, 2000.)

ヨーロッパを中心とした大規模多施設共同小児がん治療研究グループである SIOP (International Society of Pediatric Oncology) からの前方視的単一アーム治療研究の報告. 対象は全病期の肝芽腫 154 例で, 施行した化学療法は本剤 80 mg/m²/24 時間持続点滴 1 日と塩酸ドキソルピシン 30 mg/m²/24 時間持続点滴 (1 コース合計 60 mg/m²) 2 日の併用化学療法 (PLADO). 両薬剤とも, 体重が 10 kg 未満の症例では 30 kg を 1m² として実際の投与量を換算した. 本臨床試験における両薬剤の予定総投与量は本剤と塩酸ドキソルピシンが各々 480 mg/m², 360 mg/m² である. 施行された併用化学療法 PLADO は合計 774 コースであったが, 化学療法関連死亡は 3 例であった. そのうち 2 例は初回化学療法後に敗血症を来したものであったが, いずれも診断時から全身状態が極めて不良であった. 残りの 1 例は乳児例であったが, 薬剤投与量を体重換算すべきところを体表面積で算出したため, 塩酸ドキソルピシンが過量投与 (総量 420 mg/m²) となり心筋症となったものであった.

論文 4 (von Schweinitz D, Byrd DJ, Hecker H, et al. Eur J Cancer 33:1243, 1997.)

German Society for Paediatric Oncology and Haematology からの多施設共同前方視的単一アーム治療研究 HB89 の報告. 全病期 72 例を対象とし, 術後化学療法としてイホスファミド 3.5 g/m²/3 日, 本剤 20 mg/m²/日を 5 日間, 塩酸ドキソルピシン 30 mg/m²/日を 2 日間の併用療法 (IPA) を stage I には 3 コース, stage II 以上には 4 コース施行. 本剤を含む併用化学療法 IPA による毒性としては, 血液毒性を主として grade III/IV が全 242 コース中 14% に発生した. 毒性死は 2 例で, いずれも初回化学療法中であった. 1 例は 2 生月の乳児で巨大な腫瘍があり初回化学療法中に肝不全となった. 他の 1 例は 4 歳で主門脈に腫瘍が浸潤しており, 化学療法中に食道静脈瘤破裂を来した.

論文 5 (Fuchs J, Rydzynski J, von Schweinitz D, et al. Cancer 95: 172-182, 2002.)

ドイツからの前方視的多施設共同単一アーム治療研究 HB94 の報告. 全病期 69 例が対象. 治療スケジュールは病期と初期化学療法に対する反応性により異なるが, 本剤 20 mg/m²/日を 5 日間, イホスファミド 3.5 g/m²/3 日, 塩酸ドキソルピシン 30 mg/m²/日を 2 日間の併用療法 (CDDP/IFO/DOXO) と, カルボプラチン 200 mg/m²/日を 4 日間, エトポシド 100 mg/m²/日を 4 日間とから成る 2 つの併用化学療法を施行した. 但し 1 歳未満の乳児例においては, 1m² を 30 kg として体重換算で薬剤投与量を決定した. その結果 CDDP/IFO/DOXO は 68 例に 185 コース施行されたが, 血液毒性を主として grade 3, 4 の毒性を 39 例に認め, 2 例が重度の骨髓無形成による敗血症により死亡した.

論文 6 (Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. J Clin Oncol 20: 2789-2797, 2002.)

米国Children's Cancer GroupとPediatric Oncology Groupが共同で、全病期の肝細胞癌46例を対象として、本剤 90 mg/m²/6 時間(一歳未満は 3 mg/kg/6 時間) 1 日、ビンクリスチン 1.5 mg/m² 1 日、5-FU 600 mg/m² 1 日の併用療法(レジメンA)と、本剤 90 mg/m²/6 時間(一歳未満は 3 mg/kg/6 時間) 1 日、塩酸ドキソルビン 20 mg/m²/日持続点滴 3 日間(レジメンB)を3週間以上の間隔で繰り返し投与する無作為化比較試験を行った。治療関連死亡はレジメンBで1例認められたが、原因は緑膿菌による敗血症であった。

論文 7 (Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al. J Pediatr Surg 37: 851-856, 2002.)

本邦からの臨床試験結果報告。対象は全145例の肝原発悪性腫瘍の小児例。そのうち134例で解析が行われた。化学療法レジメンは、stage I/IIは本剤 40 mg/m²と塩酸ピラルビン 30 mg/m²を1日(91Aレジメン)、stage III/IVは本剤 80 mg/m²を1日と塩酸ピラルビン 30 mg/m²を2日(91Bレジメン)で、いずれのレジメンも全6コース施行された。その結果治療関連死亡は7例に認められ、そのうち6例は白血球減少に起因する敗血症が、1例は肝不全が死因であった。

B. 横紋筋肉腫

論文 9 (Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. J Clin Oncol 1995; 13: 610-630.)

米国IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)からの多施設共同治療研究報告。Group III/IVにおいてVAC(ビンクリスチン 2 mg/m²を1日、アクチノマイシン D 0.015 mg/kgを5日間、シクロホスファミド 10 mg/kgを3日間;レジメン 34, 87例)、VAC + 塩酸ドキソルビン(30 mg/m²を2日間) + 本剤(90 mg/m²を1日)(レジメン 35, 178例)、VAC + 塩酸ドキソルビン + 本剤 + エトポシド(100 mg/m²を3日間)(レジメン 36, 174例)の3群での無作為割付比較試験を行った。また、Group / 胞巣型に対してpulsed VAdC-VAC(ビンクリスチン 2 mg/m²を1日、塩酸ドキソルビン 30 mg/m²を2日間、シクロホスファミド 10 mg/kgを3日間) + 本剤(90 mg/m²を1日) + 放射線療法の治療(レジメン 38)を行(99例)った。

重症もしくは生命を脅かす毒性を示した症例、あるいは死の転帰をとった症例の合計は、レジメン 34, 35, 36, 38で各々91, 97, 96, 93%に上った。実際の毒性死症例数は、レジメン 34, 35, 36, 38で各々、87例中4例、178例中13例、174例中7例、99例中1例であった。

論文 10 (Flamant F, Rodary C, Rey A, et al. Eur J Cancer 34: 1050-1062, 1998)

ヨーロッパの多施設共同治療研究グループであるSIOP (International Society of Pediatric Oncology)からの治療研究報告。IVA(イホスファミド 3 g/m²を2日間、ビンクリスチン 1.5 mg/m²を1日、アクチノマイシン D 1.5 mg/m²を1日)療法後の反応不良例に対して、DP療法(塩酸ドキソルビン 60 mg/m²を一日、本剤 100 mg/m²を1日)を施行した。骨髄抑制が化学療法の半分のコースで認められたが、培養陽性の感染症は全186例中26例(14%)に認められた。毒性死は2例(1%)に発生し、その死因は1例が敗血症、1例が塩酸ドキソルビンによる心毒性であった。

C. 髄芽腫

論文 1 1 (Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al. Int J Rad Oncol 46: 269-279, 2000.)

The German Society of Pediatric Hematology and Oncology (GPOH)からの多施設共同無作為化比較試験の報告。対象症例数は184例。手術後に、イホスファミド(3 g/m^2 を5日間)、エトポシド(150 mg/m^2 を3日間)、メトトレキサート(5 g/m^2 を1日)、本剤(40 mg/m^2 を3日間)、シタラビン(400 mg/m^2 を3日間)を1ないし2コース施行し放射線療法を行う群 (arm I)と、手術および放射線療法後に、ロムスチン(75 mg/m^2)、ピンクリスチン(1.5 mg/m^2)、本剤(70 mg/m^2)を42日ごとに8コース行う群 (arm II)とに無作為割付が行われた。治療関連死亡は両群あわせて2例に発生した。1例はarm Iで敗血症により、1例はarm IIで重症の白質脳症により死亡した。後者はプロトコルに反して放射線療法後にメトトレキサートの髄腔内投与が行われていた。Grade III/IVの感染症はarm IとIIで各々22%、18%であった。Grade III/IVの聴力障害はarm IとIIで各々2%、9%であった。骨髄抑制、感染症、聴力障害が原因で化学療法を中止しなければならなかった症例が、arm IとIIで各々3%、10%に認められた。また、化学療法剤の減量を要した症例が、arm IとIIで各々11%、63%であった。

論文 1 2 (Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. J Clin Oncol 17: 2127-2136, 1999.)

米国CCGからの報告。対象は播種の無い髄芽腫71例で、治療終了後の放射線治療による神経学的後遺症を軽減する目的で、照射線量を減量しピンクリスチン(1.5 mg/m^2 、毎週1回)、ロムスチン(75 mg/m^2 を1日、6週毎)、本剤(75 mg/m^2 を1日、6週毎)から成る化学療法を併用した前方視的単一アーム研究。化学療法は8コースが予定されたが、評価可能症例は65例であった。聴力障害が32%、腎障害が17%に発生した。敗血症を含む感染症が6例(9%)に発生したが、施行された全化学療法数464コースのうち7コース(1.5%)であった。毒性死亡は1例に発生したが、肺炎と敗血症によるものであった。

D. 神経芽腫

論文 1 4 (Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. N Engl J Med 341: 1165-1173, 1999.)

米国Children's Cancer Groupが施行した無作為割付比較試験の報告。Stage 神経芽腫小児189例に対して寛解導入化学療法(初期化学療法)として、エトポシド(100 mg/m^2 2日間)とドキソルビシン(30 mg/m^2 1日)、本剤(60 mg/m^2 1日)、およびシクロホスファミド(1000 mg/m^2 2日間)の併用療法を28日毎に5サイクル行い、その後の地固め療法として骨髄破壊的大量化学療法+自家移植群と非移植群に分かれる無作為割付が行われた。移植群の前処置は、エトポシド(640 mg/m^2)とメルファラン(140 mg/m^2)、カルボプラチン(1000 mg/m^2)を併用し、非移植群はエトポシド(500 mg/m^2 /4日間)と本剤(160 mg/m^2 /4日間)、ドキソルビシン(40 mg/m^2 /4日間)、イホスファミド(2.5 g/m^2 3日間)を併用する化学療法を3サイクル施行する。治療関連毒性としては、初期化学療法中に敗血症が17例に認められた。非移植群では、治療中に重篤な感染症および敗血症が各々52%、28%に認められた。NCI-CTC, grade 3/4の腎障害が化学療法群の8%に認められた。大量化学療法群では18%であった。治療関連死亡は化学療法群では3%であった。

論文 1 5 (Matthay KK, Peres C, Seeger RC, et al. J Clin Oncol 16: 1256-1264, 1998.)

米国Children's Cancer Groupが施行した試験の報告。Stage IIIの1歳以上の神経芽腫小児228例が対象。寛解導入化学療法としてエトポシド(125 mg/m^2 4日間)とイホスファミド(2.5 g/m^2 4日間)、

ドキソルビシン（10 mg/m² 3日間）、本剤（40 mg/m² 4日間）の併用化学療法（CCG-3891 研究）あるいはエトポシド（100 mg/m² 2日間）とドキソルビシン（30 mg/m² 1日）、本剤（60 mg/m² 1日）、シクロホスファミド（900 mg/m² 2日間）の併用療法（CCG-3881 研究）が行われた。寛解導入療法後にCCG-3881 研究、CCG-3891 研究ともに骨髄破壊的移植前処置にエトポシド（160 mg/m² 4日間）とカルボプラチン（250 mg/m² 4日間）、全身放射線照射 10 Gyを使用して地固め療法を行った。治療関連死亡は4例認められた。但し、4例中2例は原疾患増悪後に発生した。

論文 2 2（Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al. J Pediatr Hematol Oncol 24: 613-621, 2002.）

Stage の神経芽腫日本人小児に対して、エトポシド（100 mg/m² 5日間）とシクロホスファミド（1200 mg/m² 2日間）、ピラルビシン（40 mg/m² 1日）、本剤（25 mg/m² 5日間）の併用療法（A3 療法）、またはエトポシド（100 mg/m² 5日間）とシクロホスファミド（1200 mg/m² 1日）、ピラルビシン（40 mg/m² 1日）、本剤（90 mg/m² 1日）の併用療法（New A1 療法）、あるいはシクロホスファミド（1200 mg/m² 1日）、ピンクリスチン（1.5 mg/m² 1日）、ピラルビシン（40 mg/m² 1日）、本剤（90 mg/m² 1日）の併用療法（A1 療法）が行なわれた。治療関連死亡はA3 療法で88例中4例、New A1 療法133例中1例であった。

7．本剤の投与量の妥当性について

肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、横紋筋肉腫、髄芽腫、神経芽腫などの小児悪性固形腫瘍に対する本剤を含む併用化学療法に関して、これまでに公表された臨床試験結果を考察し、さらに海外の教科書ならびに信頼できる海外の学術雑誌に掲載された総説および治療ないし診療ガイドラインに基づき、本剤の効能又は効果として前記疾患等を追加すること、ならびに標準的と考えられる併用療法としての用法及び用量を追加することは妥当であると判断した。

本報告書「4．本療法の位置付けについて」に記載したように横紋筋肉腫については、肝芽腫や神経芽腫、髄芽腫と異なり初期化学療法の第1選択薬とせずに治療を行うことは不可能ではないものの、「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」に記載した如く、本剤が患者に対して十分な利益をもたらし得ると客観的に評価可能である。

本剤の投与量設定においては、一つの疾患においても治療研究グループや施設によって投与する薬剤の組み合わせや治療スケジュールならびに投与量が様々であるため、投与量を一つに限定することが不可能である。そこで本報告書では、各疾患に対する臨床試験の代表的なレジメンから頻用される用法・用量を比較・検討し、用量および用法の幅を設定した。

強力な併用化学療法による重篤な有害事象および合併症死が一定の頻度で発生することが懸念されるものの、本報告書「2．公知の取扱いについて」ならびに「3．裏付けとなるデータについて」で詳述したように、致死性疾患である悪性固形腫瘍から救命できる小児患者の割合を考慮するとともに、報告されている治療関連合併症死の割合が極めて低いことを考慮すると、本剤投与量を妥当と判断するとともに、国内における本剤の使用状況を鑑みると、適応拡大を行うことは妥当と判断した。