

抗がん剤報告書（案）：カルボプラチン（小児）

1. 報告書の対象となる療法等について

療法名	カルボプラチンを含む多剤併用化学療法
未承認効能・効果を含む医薬品名、	カルボプラチン
未承認用法・用量を含む医薬品名	カルボプラチン
予定効能・効果	<p>小児悪性固形腫瘍（神経芽腫、ユーイング肉腫、網膜芽腫、肝芽腫、ウィルムス腫瘍、中枢神経系胚細胞腫）</p> <p>(1) 初期治療として 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫, 中枢神経系胚細胞腫</p> <p>(2) 再発、難治例 ユーイング肉腫, ウィルムス腫瘍</p>
予定用法・用量	<p>(1) 神経芽腫、ユーイング肉腫、肝芽腫、ウィルムス腫瘍、中枢神経系胚細胞腫</p> <p><u>ICE（イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）療法としてカルボプラチンを 635mg/m² を 1 日間点滴静注か、または、400mg/m² を 2 日間点滴静注する。少なくとも 3～4 週間休薬</u></p> <p>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、<u>1 歳未満もしくは体重 10kg 未満の小児に対して、投与量には十分配慮すること。</u></p> <p>(2) 網膜芽腫</p> <p><u>ビンクリスチン、エトポシド、カルボプラチン併用療法とし、カルボプラチンを 560mg/m² を 1 日間点滴静注する。少なくとも 3～4 週間休薬</u></p> <p><u>ただし、36 ヶ月以下時にはカルボプラチンを 18.6mg/kg とする。</u></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

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. 神経芽腫

- (1) Kung F.H, Desai S.J, Dickermann J.D et al. J Pediatr Hematol:265-269, 1995
- (2) Cohn SL, Moss TJ, Hoover M, et al: Bone marrow Transplant 20: 541-551, 1997
- (3) Katzen HM, Bowman LC, Brodner GM, et al. J Clin Oncol.16: 2007-2017, 1998
- (4) Frappaz D, Perol D, Michon J, et al. Br J Cancer87: 1197-1203, 2002

B. 網膜芽腫

- (1) Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al. J Clin Oncol, 13:902, 1995
- (2) Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al. Arch Ophthalmol 1996,114:1321-1328, 1996
- (3) Shields CL, de Potter P, Himelstein BP, et al. Arch Ophthalmol, 114:1330-1338, 1996
- (4) Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. J Clin Oncol, 18:12-17, 2000
- (5) Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Am J Ophthalmol 133: 657-664, 2002.
- (6) Honavar SG, Singh AD, Shields CL, et al. Arch Ophthalmol, 120:923-931, 2002
- (7) Chantada G, Fandino A, Casak S, et al. Med Pediatr Oncol 40: 158-161, 2003.
- (8) Lee TC, Hayashi NI, Dunkel IJ, et al. Ophthalmology 110: 1989-1995, 2003

C ウイルムス腫瘍、その他の腎原発悪性腫瘍

- (1) Pein F, Tournade M-F, Zucker J-M, et al. J Clin Oncol,12: 931-936, 1994
- (2) Kung F.H, Desai S.J, Dickermann J.D et al. J Pediatr Hematol:265-269, 1995
- (3) Cario MS, Shen V, Krailio MD, et al. J Pediatr Hematol 23:30-38, 2001
- (4) Abu-Ghosh A.M, Krailio M.D, Goldman S.C, et al. Ann Oncol, 13:460-469, 2002
- (5) Dome JS, Liu T, Krasin M, et al. J Pediatr Hematol 24:192-198, 2002
- (6) Campbell AD, Cohn SL, Reynolds M, et al. J Clin Oncol 14:2885-2890, 2004

D. 肝芽腫

- (1) Katzenstein HM. Et al. J Clin Oncol. 16: 3438-3444, 2002
- (2) Fuchs J, Rydzynski J, von Schweinitz, D, et al. Cancer 95: 172-182, 2002.
- (3) Perilongo G, Shafford E, Maibach G, et al. Eur J Cancer 40: 411-421, 2004

E. ユーイング肉腫

- (1) Kung F.H, Desai S.J, Dickermann J.D et al. J Pediatr Hematol:265-269, 1995
- (2) Cario MS, Shen V, Krailio MD, et al. J Pediatr Hematol 23:30-38, 2001

F. 頭蓋内胚細胞性腫瘍

- (1) Casilda Balmaceda, et al, J Clin Oncol 14:2908-2915, 1996
 (2) Marie C. Baranzeilli et al. Cancer, 80:1792-7, 1997
 (3) Matsutani M and the Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group: J of Neuro-Oncology 54:311-316, 2001

② 教科書

A. 神経芽腫

- (1) Philip A. Pizzo/David G. Polack : Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th edition LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 2002 p895-937

神経芽腫に対する単剤としての pHase II 試験としてはシクロホスファミド, シスプラチン, ドキソルビシン, エトポシド, カルボプラチン, イホスファミド, イプロプラチン, エピルビシン, トポテカン, タキソールなどが 14~54%に CR または PR を達成しており、有効である。多剤併用化学療法としては、CR+PR 達成率として、シクロホスファミド 150 mg/m²×7, ドキソルビシン 35 mg/m²の組み合わせで 59%、シスプラチン 90 mg/m², テニポサイド 100 mg/m²で 64%、シスプラチン 60 mg/m², ドキソルビシン 30 mg/m², エトポシド 100 mg/m²×2, シクロホスファミド 900 mg/m²×2 で 76%、シスプラチン 40 mg/m²×5, エトポシド 100 mg/m²×3, シクロホスファミド 150 mg/m²×7, ドキソルビシン 35 mg/m²で 77%、シスプラチン 90 mg/m², エトポシド 100 mg/m², シクロホスファミド 150 mg/m²×7, ドキソルビシン 35 mg/m²で 68%等優れた結果を認めている。

- (2) Haskell CM : Cancer Treatment, W. B. SAUNDERS COMPANY, 5th Edition: Philadelphia, 2002 p1214-1236

シクロホスファミド, ビンクリスチン, シスプラチン, ダカルバジン, ドキソルビシン, エトポシド, カルボプラチン, イホスファミドなど多くの多剤併用化学療法が行われ、CR+PR 率として 55~96%を達成しておりこれらの薬剤が有効と考えられる。

B. 網膜芽腫

- (1) Philip A. Pizzo/David G. Polack : Principles and Practice of Pediatric Oncology, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 4th edition 2002, p825-846.

眼内腫瘍に対する化学療法：無治療の両側性の網膜芽腫 31 例（40 眼）を ビンクリスチン, テニポサイド, カルボプラチンとシクロスポリン で治療した成績では 89%の無病生存が得られた。平均観察期間は 2.7 年。別の研究であるが、20 例の患者（31 眼、54 腫瘍）に対し、ビンクリスチン, カルボプラチン, エトポシド を 2 ヶ月間行って、局所治療を行うことで、全例眼球摘出を回避することができ、外部照射も必要としたのは 9 例のみであった。2 ヶ月の治療後には 54 腫瘍中 25 例で腫瘍が消失した。腫瘍は平均 35%縮小し、50%で腫瘍が縮小、subretinal fluid は 76%回復した。転移の可能性例に対する化学療法：カルボプラチン, ビンクリスチン, エトポシドを 6-18 ヶ月投与するプロトコールも推奨されている。最近の後方視的研究では予防的な化学療法により転移のリスクを減らせることが報告されている。249 放射線治療との組み合わせた化学療法：カルボプラチン, ビンクリスチン, エトポシドを 6 サイクル行うことにより、（観察期間 13 ヶ月）groups I, II, and III disease では 39 例で外部照射

や眼球摘出が不要になった。全身性の網膜芽腫に対する化学療法：カルボプラチン、ビンクリスチン、エトポシド、の3剤を反応性により6-18ヶ月の期間投与するプロトコールが使われている。眼か外進展の網膜芽腫のレジメンで同様に治療し、良い成績が出されている。

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

Prattらは進行期や再発の網膜芽腫に対しエトポシド、シスプラチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドらを組み合わせた併用療法の有効性を報告した。エトポシドとカルボプラチンの併用療法は眼外進展性の網膜芽腫の85%に有効であった。眼窩内に進展した網膜芽腫に対してはこれら2剤とビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドの併用療法が推奨されている。

C. ウイルムス腫瘍、その他の腎原発悪性腫瘍

(1) Grundy PE, Green DM, Coppes MJ, Breslow NE, Richey ML, Perlman EJ, Macklis RM. Recurrent disease, RENAL TUMORS. In: Pizzo PA and Poplack DG (eds). Principle and Practice of Pediatric Oncology, 4th eds. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 2002, P881-884.

アメリカのNational Wilms' Tumor Study-5では、カルボプラチン500 mg/m² x 2日をエトポシド100 mg/m² x 3日、シクロホスファミド440 mg/m² x 5日と併用。カルボプラチンとエトポシドの併用療法は、favorable histologyの再発ウイルムス腫瘍に対する治療として有効である。

D. 肝芽腫

(1) 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.

肝原発腫瘍の中でより稀な組織型を示すもの場合には、推奨化学療法を規定することは困難であるものの、イホスファミドとエトポシドならびに本剤の併用が分類不能肉腫に対して反応を示す場合があることが記載されている。

E. ユーイング肉腫

教科書等に明らかなカルボプラチンに関しての記載はない

F. 頭蓋内胚細胞性腫瘍

(1) Philip A. Pizzo/David G. Polack : Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th edition LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 2002

シスプラチン、シクロホスファミド、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ブレオマオシン、エトポシドを併用した治療では90%近くの患者が、complete responseか、partial responseを認めている。

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

A. 神経芽腫

1. Weinstein JL, Katzenstein HM, Cohn SL : Advances in the Diagnosis and Treatment of Neuroblastoma. The Oncologist, 8, 278-292, 2003

カルボプラチンを含む多剤併用寛解導入療法の強度の増加と大量化学療法による強化療法の導

入及び支持療法の進歩により、ハイリスク神経芽腫の3年生存率は49%に上昇している。

- Philip T, Ladenstein R, Lasset C et al. 1070 myeloablative megatherapy procedures followed by stem cell rescue for neuroblastoma: 17 years of European experience and conclusions. European Group for Blood and Marrow Transplant Registry Solid Tumour Working Party. Eur J Cancer, 33:2130-2135, 1997

カルボプラチンを含む多剤併用化学療法及び大量化学療法により、ハイリスク神経芽腫の3年生存率は49%、5年生存率は33%を達成するようになった。

- Cario MS. The use of Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in children with solid tumors. Semin Oncol 22, suppl7:23-27, 1995

イホスファミド、エトポシド、カルボプラチンの小児の固形腫瘍に対する投与例の報告がされている。カルボプラチン単独で560mg/m²を4週毎に投与し神経芽腫の患者12%に完全寛解、部分寛解が得られた。米国のChildren Cancer study Group (CCG)では、イホスファミド1.8g/m²を5日間、カルボプラチン400mg/m²を2日間、エトポシド100mg/m²を5日間投与する。米国Pediatric Oncology Group (POG)では、イホスファミド1.5g/m²を3日間、カルボプラチン635mg/m²を1日間、エトポシド100mg/m²を3日間投与する。治療関連毒性は、CCGでは、グレード3/4の血小板減少は59%、好中球減少は83%、非血液毒性はみられなかった。一方POGではグレード3/4の血小板減少は92%、好中球減少は86%、非血液毒性は37%みられた。

B. 網膜芽腫

- Schouten-van Meeteren AYN, Moll AC, Imhof SM, et al. Med Pediatr Oncol 38: 428-438, 2002.

網膜芽腫の治療には、全身化学療法と眼科的局所療法を疾患の進行度に応じて様々に組み合わせることが基本であるが、本総説では化学療法に重点を置いた概説を行っている。また、Grabrowski and Abramsonの病期分類(GA)でII期となる症例を対象とし、本剤を含む治療スケジュールを施行された代表的な臨床試験として3つが掲載されている。加えて第II相試験であるが、エトポシドと本剤の併用療法が有効であったことにも言及している。GA/IV期の場合、ビンクリスチン、シクロホスファミド、シスプラチンならびにエトポシドの併用療法と、エトポシドと本剤の併用療法が有効であることが述べられている。一方、眼内の腫瘍量を減量する目的で全身化学療法が行われるがその際にもビンクリスチン、本剤ならびにエトポシドの併用療法が主に用いられていることが記載されている。

C. ウィルムス腫瘍、その他の腎原発悪性腫瘍

- Weirich A, Ludwig R, Graf N et al. Ann Oncol, 15:808-820, 2004

ヨーロッパでのSIOP9(the international Society of Pediatric Oncology)とGPOH (German Society of Oncology)で治療されたウィルムス腫瘍、6ヶ月以上、16歳以下、平均2.9歳の患児に、ビンクリスチン、ドキソルビシン、イホスファミド、エトポシド、カルボプラチンを用いて治療された440例について再発率と死亡率について検討している。このなかで、エトポシドとカルボプラチンを併用して治療を行われたのは385例中26例であった。カルボプラチンによる直接の治療毒性についての記載はなかった。

D. 肝芽腫

(1) Herzog CE, Andrassy RJ, and Eftekhari F. *Oncologist* 5: 445-453, 2000.

本剤とエトポシドに加えてイホスファミドを併用投与し、寛解には至らないまでも very good partial response を得た後に肝移植を施行していると述べている。

E. ユーイング肉腫

カルボプラチンに関しての記載されたものはなかった。

F. 頭蓋内胚細胞性腫瘍

(1) Packer RJ, Cohen BH, Cooney K. *The Oncologist* 5:312-320. 2000

頭蓋内胚細胞性腫瘍に対する化学療法の重要性が書かれており、シスプラチン、エトポシド、カルボプラチン、ブレオマイシン、イホスファミドが有効である。カルボプラチン、エトポシド、ブレオマイシンを併用した成績では、4サイクルの治療の後51%が完全寛解を得た。

(2) Kaur H, Singh D, Peereboom DM. *Current Opt Oncol*, 4: 491-498

頭蓋内胚細胞性腫瘍に対する化学療法剤が紹介され、カルボプラチン 200mg/m²を3日間、ビンクリスチン、エトポシド併用する。

④ 学会又は組織・機構の診療ガイドライン

A. 神経芽腫

(1) アメリカ National Cancer Institute の Home page 上 Cancer. gov のガイドラインである PDQ :

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

中間危険群の神経芽腫に対してはカルボプラチン、シクロホスファミド、ドキソルビシンやエトポシドなどが12~24週間似わたり使用される。高危険群に対しては、シクロホスファミド、イホスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、ビンクリスチン、ドキソルビシンやエトポシドによる多剤併用化学療法が行われさらに大量化学療法が行われる。

(2) 厚生省神経芽腫研究班治療プロトコール

進行性神経芽腫に対し regimen new A2 としてシクロホスファミド 1.5g/m²を1日間、ピラルビシン 50mg/m²を1日間、カルボプラチン 400mg/m²を1日間投与する。

B. 網膜芽腫

(1) アメリカ National Cancer Institute の Home page 上 Cancer. gov のガイドラインである PDQ:

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/retinoblastoma/HealthProfessional>

眼内の網膜芽腫

リスクによりビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドの併用、またはビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシドの併用による Adjuvant 治療が転移を防ぐために行われるが、high risk を規定する臨床試験が必要。

眼外進展の網膜芽腫

照射や化学療法が施行されているが、有効性がはっきり証明された治療法はない。化学療法ではビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドの併用、カルボプラチン、イホスファミド、エトポシドの併用、さらに自家幹細胞移植との組み合わせが試みられ、CNS 以外の転移症例に有効である。

網膜芽腫の再発

再発の部位と程度により予後は様々であるが、エトポシド とカルボプラチンの併用療法 85% が反応するとされる。

C. ウイルムス腫瘍、その他の腎原発悪性腫瘍

Wilms' Tumor and Other Childhood Kidney Tumors (Physician Data Query): Treatment, National Cancer Institute

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

再発ウイルムス腫瘍に対しカルボプラチンとエトポシドの併用とシクロホスファミドとエトポシドを交互に行い自家移植を行い、3年生存率は52%と良好であった。

D. 肝芽腫

アメリカ National Cancer Institute の Home page 上 Cancer.gov のガイドラインである PDQ にはカルボプラチンに関しての記載はない。

E. ユーイング肉腫

アメリカ National Cancer Institute の Home page 上 Cancer.gov のガイドラインである PDQ にはカルボプラチンに関しての記載はない。

F. 頭蓋内胚細胞性腫瘍

アメリカ National Cancer Institute の Home page 上 Cancer.gov のガイドラインである PDQ:<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childbrain/healthprofessional> シスプラチン,シクロホスファミド,ビンプラスチン,ビンクリスチン,ブレオマオシン,エトポシドを併用した治療がおこなわれている。

⑤ 総評

以上の根拠からみて、神経芽腫、網膜芽腫、ウイルムス腫瘍、その他の腎原発悪性腫瘍、肝芽腫、ユーイング肉腫、頭蓋内胚細胞性腫瘍の有効性、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

以下に、本報告書「2. 公知の取扱いについて①」に記載した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。

以下に本剤を含む併用療法として、代表的小児悪性固形腫瘍に対して効果ならびに安全性の点から通常行われると判断できる併用療法を記載する。

(文献は、『3. 裏付けとなるデータについての項目』と対応))

薬剤名	用法・用量
ICE療法, 文献A-(1)	
イホスファミド	1.5 g/m ² を3日間
<u>カルボプラチン</u>	<u>635mg/m²を1日間</u>
エトポシド	100mg/m ² を3日間

または、文献 C-(3)

イホスファミド	1.8 g/m ² を 5 日間
<u>カルボプラチン</u>	<u>400mg/m² を 2 日間</u>
エトポシド	100mg/m ² を 5 日間

網膜芽腫、文献 B-(3), (4), (5)

エトポシド	150 mg/m ² 2 日間
<u>カルボプラチン</u>	<u>560 mg/m² 1 日間</u>
ビンクリスチン	1.5 mg/m ² 1 日間

36 ヶ月以下

エトポシド	5mg/kg 2 日間
<u>カルボプラチン</u>	<u>18.6 mg/kg 1 日間</u>
ビンクリスチン	0.05mg/kg 1 日間

A. 神経芽腫

(1) Kung F.H, Desai S.J, Dickermann J.D et al. J Pediatr Hematol:265-269, 1995

米国 POG より Phase I / II の研究. 21 歳以下の再発難治性小児固形腫瘍 92 人の患者にイホスファミド 1.5g/m² を 3 日間, エトポシド 100mg/m² を 3 日間, カルボプラチンを 1 日間投与する治療で, カルボプラチンの投与量を 300mg/m² から 25% ずつ増量しカルボプラチンの投与量を決定した. ユーイング腫瘍 8 例, ウイルムス腫瘍患者の 10 例, 神経芽腫 12 例, その他 55 例に投与した. 寛解または部分寛解を認めたのはユーイング腫瘍 2 例, ウイルムス腫瘍 7 例, 神経芽腫 7 例であった. カルボプラチンの至適投与量は 635mg/m² に 決定された. それぞれの薬剤単独か, または 2 剤組み合わせでは, これまで十分な効果が得られなかったが, イホスファミド, カルボプラチン, エトポシドを組み合わせた ICE 療法は非常に有効であった.

治療毒性は, 好中球 1000 以下は 87%, 5 万以下の血小板減少は 71%, 細菌感染症は 15%, 肉眼的血尿は 2%, ファンコニー症候群様 1% あった.

(2) Cohn SL, Moss TJ, Hoover M, et al. Bone marrow Transplant 20: 541-551, 1997

1991 年から 1994 年までの 12 人の 1 歳以上の poor risk NB にカルボプラチンを含む多剤併用治療を行い 12 人中 5 人は 28-53 ヶ月間無増悪生存している. 治療内容は Chicago 1 プロトコールとして A: シスプラチン 40 mg/m² × 5, B: シクロホスファミド 1 g/m² × 2, とドキソルビシン 35 mg/m², C: カルボプラチン 500 mg/m² × 1, イホスファミド 1.8g /m² × 5, エトポシド 150 mg/m² × 5 の A, B, C を交互に 2 サイクル行い, 移植 Conditioning Regimen にはチオテパ 300mg/m² × 3, シクロホスファミド 1.5 mg/m² × 4 を使用した. 12 人中 6 例が死亡し, 5 例が無病生存している. 移植関連死は, 認めてない. 移植時に 5 例が細菌感染症, 2 人に真菌感染症を認めた.

(3) Katzen HM, Bowman LC, Brodner GM, et al. J Clin Oncol. 16: 2007-2017, 1998

米国 POG の 1987 年から 1996 年までの臨床研究. 0 歳から 12 ヶ月までの 110 人の乳児神経芽腫. 治療としては 8743 protocol ではシクロホスファミド 150 mg/m² × 7, ドキソルビシン 35mg/m² を行い hyperdiploidy であれば 4 コース追加する. Diploidy であればシスプラチン 90 mg/m² (day1), テニポサイド 100 mg/m² (day3) を 3 週毎にを行う. 9243 protocol では diploidy であれば

ばカルボプラチン 560 mg/m², エトポシド 30 mg/m²×3 とエトポシド 100 mg/m²×5, イホスファミド 1.6g/m²を交互に行った。

対象は StageD (S) 神経芽腫で結果は, 発症年齢が 2 ヶ月以上の 3 年生存率は 93% (70 人), 発症年齢が 2 ヶ月以下の 3 年生存率は 71% (40 人), 組織型が favourable であれば, 3 年生存率は 93% (53 人), 組織型が, unfavourable であれば, 3 年生存率は 33% (6 人), Hyperdiploidy であれば, 3 年生存率は 90% (86 人), Diploidy であれば 3 年生存率は 68% (19 人) N-myc が非増幅であれば, 3 年生存率は 91% (85 人), N-myc が増幅であれば, 3 年生存率は 33% (9 人) であった。

1 人はアンソラサイクリンによる心筋症で亡くなった。2 人は敗血症で死亡した。

(4) Frappaz D, Perol D, Michon J, et al. Br J Cancer 87 :1197-1203, 2002

1992 年より 1995 年まで 25 例の stage IV の神経芽腫の患者に対しての治療成績の報告。LMCE5 プロトコールは, 初期治療は シクロホスファミド 2g/m²×3, エトポシド 50mg/m²×5 のコースとエトポシド 100mg/m²×5, シスプラチン 40mg/m²×5 のコースの治療を交互に 2 サイクル行い, 手術を行う。反応良好群には LMCE5A (エトポシド 100mg/m²×5, カルボプラチン 100mg/m²×5) を 2 コース行いメルファラン 200mg/m²×1 及び自家幹細胞移植を行う。反応不良群ではドキシソルピシン 90 mg/m² を投与しエトポシド 100mg/m²×5, カルボプラチン 100mg/m²×5 を 2 コース行いメルファラン 200mg/m²×1 及び自家幹細胞移植を行う。結果は 6 年の無病生存率は 8% であった。治療関連死は 4% であった。

B. 網膜芽腫

(1) Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al. J Clin Oncol, 13:902-909, 1995

20 人眼外進展性の網膜芽腫 (年齢 9-120 ヶ月) に対してのエトポシド 100mg/m² とカルボプラチン 160mg/m² の 5 日間の併用療法を 2 コース行った。効果は, 9 人が完全寛解を認め 8 人が部分寛解をえた。85% に有効であった。治療毒性では, grade IV の好中球減少は, 39 回投与中 23 回認められた。血小板減少は grade III が 9 回, grade IV は 11 回認められた。血小板輸注は 12 回必要であった。grade IV の貧血は 2 回認めた。全 40 コースで治療関連死は認めなかった。

(2) Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al. Arch Ophthalmol 1996, 114:1321-1328, 1996

無治療の両側性の網膜芽腫 31 例 (40 眼) を ビンクリスチン, テニポサイド, カルボプラチンとサイクロスポリン で治療した。7 人の患児には, ビンクリスチン 0.05mg/kg テニポサイド 230mg/m² (乳児には 7.7mg/kg) とサイクロスポリンを 10 日間投与した。25 人にはカルボプラチン 560mg/m² (乳児には 18.7mg/kg) 投与した。成績では 89% の無病生存が得られた。平均観察期間は 2.7 年。治療毒性についての記載はない。

(3) Shields CL, de Potter P, Himelstein BP, et al. Arch Ophthalmol, 114:1330-1338, 1996

106 例 162 眼球の網膜芽腫に対して化学療法 6 コースと局所療法を施行した単一アーム治療研究。対象の年齢は 3 生日から 39 ヶ月 (中央値 7 生月)。化学療法の内容は, ビンクリスチン 1.5mg/m² (36 ヶ月以下時 0.05mg/kg) 1 日間, エトポシド 150mg/m² (36 ヶ月以下時 5mg/kg) 2 日間, カルボプラチン 560mg/m² (36 ヶ月以下時 18.6 mg/kg) 1 日間。片眼性 28 例では, 再発は非家族性 23 例中 2 例 (9%), 家族性 5 例中 4 例 (80%), 両眼性では再発は非家族性 57 例中 11 例 (19%), 家族性 21 例中 8 例 (38%) であった。全体として, 5 年無新病変出現

生存率は76%であった。全身の化学療法による毒性は、一時的な腹痛、嘔気、嘔吐、脱毛、骨髄抑制等であった。中心静脈ラインを使用する事無く化学療法は遂行できた。重篤な感染症や腎障害等も認めなかった。治療を中止するような症例もなかった。

(4) Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. J Clin Oncol, 18:12-17, 2000

前方視的 single-arm の臨床研究。47例 (75 眼球) を対象。エトポシド (150 mg/m² 日間) 本剤 (560 mg/m² 1日), ビンクリスチン (1.5 mg/m² 1日) の併用療法を6コース施行した。多くの患者 (83%) で眼科治療 (cryotherapy, laser photocoagulation, thermotherapy, or plaque radiation therapy) を併用した。観察期間は13ヶ月、無病生存率は73%であった。Reese-Ellsworth groups 1, 2, and 3 の結果は良く、39例、全例照射や眼球摘出を免れた。治療の副作用は軽微であった。治療関連死は認めなかった。83%に好中球減少を認めたが、2人しか赤血球輸注、G-CSF を併用しなかった。28%の患者に発熱や好中球減少を認めたが、明らかな細菌感染は、6例 (9%) であった。大腸菌の敗血症が1人に認めた。食事接種困難例や脱水症やビンクリスチンによる副作用が40%に認めた。4人にビンクリスチンを減量することが必要であった。腎障害や聴力障害は認めなかった。

(5) Shields CL, Hanavar SG, Meadows AT, et al. Am J Ophthalmol 133: 657-664, 2002.

103例 158 眼球の網膜芽腫に対して、腫瘍量減量の目的で化学療法を施行した。年齢は0.2ヶ月から72ヶ月 (中央値8ヶ月) であった。化学療法の内容は、エトポシド (150 mg/m² [3歳以下では5 mg/kg] 2日間), カルボプラチン (560 mg/m² [3歳以下では18.6mg/kg] 1日), ビンクリスチン (1.5 mg/m² [3歳以下では0.05 mg/kg かつ最大投与量は2 mg] 1日) を6コース。その結果、全ての眼球において腫瘍の良好な縮小効果が得られた。さらに、診断から5年後までに外照射が必要となった割合は、Reese-Ellsworth (RE) 病期分類で、グループIからIVまでで10%しかなかったが、グループVでは47%であった。眼球摘出を必要とした割合はREグループIからIVまででは15%でしかなかったが、グループVでは50%であった。REグループIからIVまでであれば、化学療法を施行すると良好な成績が得られた。

また、腎障害、難聴、二次がんなどの重篤な副作用は認めなかった。

(6) Honavar SG, Singh AD, Shields CL, et al. Arch Ophthalmol, 120:923-931, 2002

高リスクの網膜芽腫に対して照射後の化学療法の有効性についての報告。1974年から1999年までの80人に対する後方視的臨床研究。照射後の化学療法を施行したのは46人 (58%) であった。1994年以前は、ビンクリスチン 1.5mg/m², ドキソルビシン 60mg/m² を21日毎に行う。1994年以降はビンクリスチン 1.5mg/m², カルボプラチン 560 mg/m², エトポシド 150 mg/m² × 2 を28日毎に6サイクル行った。照射後の後療法を行い、転移を認めた例は2/46であった。一方照射後の後療法を行わず転移を認めた例は8/34であった。照射後の化学療法の有効性を認めた。重篤な化学療法による合併症は認めなかった。

(7) Chantada G, Fandino A, Casak S, et al. Med Pediatr Oncol 40: 158-161, 2003.

再発後の症例を含み眼球外に進展した網膜芽腫41例が対象。年齢は15から69ヶ月 (中央値37.5ヶ月)。エトポシド (3.3mg/kg (体重10kg未満) もしくは100 mg/m² (体重10kg以上) 3日間), 本剤 (18.6 mg/kg (体重10kg未満) もしくは560 mg/m² (体重10kg以上) 1日) の併用

をシクロホスファミド (65 mg/kg 1日), ビンクリスチン (0.05 mg/kg 1日), イダルビシン (10 mg/m² 1日)の併用と交互に行う治療スケジュール (protocol 94), ならびに, 別の治療スケジュール (protocol 87) で治療したケースシリーズを解析. 遠隔転移がなかった15例ではEFSが84%と良好な成績で, 遠隔転移があった26例では5年後の生存例はなかった. 毒性による治療関連死亡は1例であった.

(8) Lee TC, Hayashi NI, Dunkel LJ, et al. Ophthalmology 110: 1989-1995, 2003

1994年から2000年まで網膜芽腫と診断された平均6.4ヶ月の34例(57眼球)の患児. カルボプラチンを体重が12kg以下であれば18.7mg/kg, 体重が12kg以上であれば560mg/m²を投与した. 3-4週後に判定し, 効果を認めた例に関してはカルボプラチンを続け, 効果を認めない例に関しては他の治療に変更した. カルボプラチンの治療後に27眼球(47%)に63カ所に新しい腫瘍が出現した. カルボプラチンの治療開始して4ヶ月以内に出現している. 年齢が6ヶ月以下の患児に新しい腫瘍が出現した. カルボプラチンの治療毒性に関する記載はなかった.

C. ウイルムス腫瘍、その他の腎原発悪性腫瘍

(1) Pein F, Tournade M-F, Zucker J-M, et al. J Clin Oncol, 12: 931-936, 1994

治療抵抗性ないし再発ウイルムス腫瘍小児26例が対象. 年齢は2から15歳(中央値6歳). エトポシド(100 mg/m²)とカルボプラチン(160 mg/m²)を5日間投与し, 21日間隔で2コース以上の投与計画をした. 実際に1コース(3例)ないし2コース(23例)投与した症例での奏効率としては, 完全寛解が8例, 部分寛解が11例であった. 全体では8例で治癒と考えられた.

治療関連毒性としてはWHO分類でgrade III/IVの出血が各々2例, 1例であった. Grade IVの感染症が1例に発生した. 本療法開始前に腹部に放射線照射を受けていた1例で, 肝中心静脈閉塞症が発生し死亡した.

(2) Kung F.H, Desai S.J, Dickermann J.D et al. J Pediatr Hematol:265-269, 1995

米国POGよりPhase I/IIの研究. 21歳以下の再発難治性小児固形腫瘍92人の患者にイホスファミド1.5g/m²を3日間, エトポシド100mg/m²を3日間, カルボプラチンを1日間投与する治療で, カルボプラチンの投与量を300mg/m²から25%ずつ増量しカルボプラチンの投与量を決定した. ユーイング腫瘍8例, ウイルムス腫瘍患者の10例, 神経芽腫12例, その他55例に投与した. 寛解または部分寛解を認めたのはユーイング腫瘍2例, ウイルムス腫瘍7例, 神経芽腫7例であった. カルボプラチンの至適投与量は, 635mg/m²に決定された. それぞれの薬剤単独か, または2剤組み合わせでは, これまで十分な効果が得られなかったが, イホスファミド, カルボプラチン, エトポシドを組み合わせたICE療法は非常に有効であった. 治療毒性は, 好中球1000以下は87%, 5万以下の血小板減少は71%, 細菌感染症は15%, 肉眼的血尿は2%, ファンコニー症候群様1%あった.

(3) Cario MS, Shen V, Krailio MD, et al. J Pediatr Hematol 23:30-38, 2001

米国CCGよりの難治性再発固形腫瘍患者123人にG-CSF(Granulocyte Colony-Stimulating factor)を併用しイホスファミド1.8g/m²を5日間, エトポシド100mg/m²を5日間, カルボプラチン400mg/m²を2日間投与する. ユーイング肉腫16例, 横紋筋肉腫15例, ウイルムス腫瘍4例が含まれている. 全生存割合は51%, CR率は27%と良好な結果であった. 治療毒性は, grade4の好中球減少は88%, 血小板が2万以下になるのは82%認め, 血小板が10万以上に回復するには27日必要で

あった。62%(76/123)に発熱、抗生剤投与を認めた。G-CSF を併用すると grade3/4 の非血液毒性は見られなかった。grade3/4 の腎毒性は2%認めた。

(4) Abu-Ghosh A. M, Krailo M. D, Goldman S. C, et al. Ann Oncol, 13:460-469, 2002

米国 CCG による非常に予後不良（早期再発、予後不良組織型、腹部再発）なウイルス腫瘍 11 例に対する ICE 療法（イホスファミド $1.8\text{g}/\text{m}^2$ を 5 日間、カルボプラチン $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 日間、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日間）の効果の報告。診断時年齢は 13 ヶ月より 16 歳、平均 39 ヶ月であった。完全寛解導入率は 27%、部分寛解導入率は 55%で、3 年無病生存率は 63.6%と良好であり、予後不良な再発ウイルス腫瘍には ICE 療法は、有効である。

治療毒性は、血液学的毒性では gradeIVは 100%認めた。非血液学的毒性では 5 例 45%に報告がある。敗血症性ショックは 46 サイクル中 3 回、6.5%認めた。GradeIIIの肝障害、低 K 血症、蛋白尿それぞれ 1 例に認めた。Grade II の尿細管障害も 1 例に認めた。1 例にイホスファミドによる慢性腎不全を発症した。GradeIII/IVの尿細管障害は認めなかった。治療関連死も認めなかった。

(5) Dome JS, Liu T, Krasin M, et al. J Pediatr Hematol 24:192-198, 2002

1969 年から 2000 年までの St. Jude 子ども病院での再発ウイルス腫瘍 54 例の治療成績の報告。最近では、イホスファミド、カルボプラチンやエトポシド、シスプラチン、エトポシドやシクロホスファミド、カルボプラチン、エトポシドなどの併用療法が行われている。ICE（イホスファミド $2\text{g}/\text{m}^2 \times 3$ 、エトポシド $100\text{mg} \times 3$ 、カルボプラチン AUC を $6\text{mg}/\text{ml} \times \text{min}$ を基準に投与している。

(6) Campbell AD, Cohn SL, Reynolds M, et al. J Clin Oncol 14:2885-2890, 2004

再発ウイルス腫瘍に対する再寛解導入と幹細胞移植の有効性についての検討。診断時平均年齢 4.8 歳の 13 例。7 例はシクロホスファミド $14.7\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 5 日間、または $500\text{mg}/\text{m}^2$ を 4 日間、エトポシド $3.3\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 5 日間、または $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日間、カルボプラチン $16.7\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 5 日間または $500\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 日間投与した。残りの 2 例は ICE（イホスファミド $1.8\text{g}/\text{m}^2$ を 5 日間、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日間、カルボプラチン $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 日間）療法、1 例は ICE + ドキソルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2$ を投与した。その後チオテパ、カルボプラチンを用いた前処置、またはメルファラン、シクロホスファミド、エトポシド等用いた前処置を行った。4 年無病生存率は 60%であった。すべて治療関連死はみとめなかった。

D. 肝芽腫

(1) Katzenstein HM, London WB, Douglass EC, et al. J Clin Oncol 20: 3438-3444, 2002.

Stage III/IV の肝芽腫 33 例を対象とした第 II 相試験。年齢は 2 生日から 10 歳（中央値 22 ヶ月）。初回治療カルボプラチン（体重 10 kg 以上で $700\text{mg}/\text{m}^2$ 、10 kg 未満で $25\text{mg}/\text{kg}$ 1 日）の後、カルボプラチン（体重 10 kg 以上で $700\text{mg}/\text{m}^2$ 、10 kg 未満で $25\text{mg}/\text{kg}$ 1 日）、5-FU（体重 10 kg 以上で $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 、10 kg 未満で $33\text{mg}/\text{kg}$ 3 日間）、ビンクリスチン（体重 10 kg 以上で $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、10 kg 未満で $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 1 日）の 3 者からなる治療を 3 コース施行。この時点で手術不能例や無反応例、進展例に対してエトポシド（体重 10 kg 以上で $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、10 kg 未満で $3.3\text{mg}/\text{kg}$ 3 日間）をシスプラチン（体重 10 kg 以上で $40\text{mg}/\text{m}^2$ 、10 kg 未満で $1.3\text{mg}/\text{kg}$ 5 日間）（HDDP-ETOP）と併用した。Stage III の 5 年無イベント生存率は 59%、stage IV は 27%。HDDP-ETOP を施行された 12 例に限ってみれば 9 例（75%）で治療反応が得られ 5 例は寛解となり全例生存しており、5 年無イベント生存率は 42%であった。