

臨床試験の試験成績に関する資料

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係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。毒性情報については記載のある限り引用した。

A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

限局性のユーイング肉腫 342 例の適格例に対して、治療 1 (VACA⁺+局所放射線)、治療 2 (VAC⁺+局所放射線)、治療 3 (VAC⁺⁺+局所放射線+全肺放射線) への割付 (グループ 1 は治療 1 と 2 の比較、グループ 2 は治療 2 と 3 の比較) を行った。ドキソルビシン 60mg/m²x6 コースを含む治療 1 は 5 年無増悪生存率 60%を達成し、ドキソルビシンを含まない他の群に比較して有意 (p<0.001) に優れていた。 (**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, *VACA: VAC+ドキソルビシン) (Nesbit ME Jr, et al.: J Clin Oncol 8:1664-74, 1990.)

骨盤外原発のユーイング肉腫に対する第 III 相無作為割付比較試験。治療 1 はビンクリスチン+ドキソルビシン (75mg/m²) およびビンクリスチン+シクロホスファミドの 3 週毎の交代療法 (計 12 コース) で 108 例、治療 2 はビンクリスチン+シクロホスファミドの 1 週間毎の治療を基本に、10 週毎にドキソルビシン (60mg/m²) とアクチノマイシン D を使用する標準アーム 106 例。5 年全生存率は 77%対 63% (p<0.05) でドキソルビシンの dose-intensity が高い治療 1 の方が有意に優れていた。 (Burgert EO, et al: J Clin Oncol 8:1514-1524, 1990.)

これらの結果を受けて、VDC 療法 (ビンクリスチン 1.5mg/m², ドキソルビシン 75mg/m² [48 時間持続静注], シクロホスファミド 1200mg/m²) が標準治療と見なされるようになった。これを 3 週毎に繰り返す標準治療アームと、VDC 療法および IE 療法 (イホスファミド 1800mg/m², エトポシド 100mg/m²) を 3 週毎に交互に繰り返す試験アームとの第 III 相比較試験 (転移例を含む全 398 例) において、5 年無病生存率は 54%対 69%と試験アームが優れ、標準治療となる可能性があることと結論された。一方、治療関連合併症死は 12 例に発生した。そのうち 7 例は感染症、4 例は心毒性、1 例が出血であった。 (Grier HE, et al.: New Engl J Med 348:694-701, 2003.)

B. 横紋筋肉腫

Intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS)-I では、新規診断の横紋筋肉腫、術後病期 III と IV に対して、pulse VAC+放射線照射にドキソルビシン (60mg/m² 一回投与を 8-10 週毎、計 4 回) の有無で比較試験を行い、ドキソルビシンを加える利益は有意には示されなかったものの、術後病期 IV の寛解持続期間および生存率で、それぞれ 19%対 41% (p=0.10)、14%対 25% (p=0.34) とドキソルビシン群で良い傾向が見られた。毒性はドキソルビシンを併用された 205 例で毒性死亡 7

例、対照となる VAC 療法群で 6 例であり、これらはいずれも白血球減少と感染症に起因していた。生命を脅かす重篤な有害事象はドキソルビシン併用で 24 例、VAC 群で 19 例。ドキソルビシン併用群では 6 名 (3%) に心毒性が発現した。うち 3 例が軽症 (心電図変化 2、心肥大 1)、3 例が重症 (心電図変化 1、鬱血性心不全 1、心肥大 1) であった。

(Maurer HM, et al: Cancer 61:209-220, 1988.)

IRS-II において、術後病期 III および IV に対して、VAC+放射線照射群と VAC の一部でアクチノマイシン-D (0.015mg/kg/d×5 日) をドキソルビシン (30mg/m²/d×2 日) に変更した群での比較試験を行い、5 年の無病生存率および全生存率で有意差を認めなかった。ドキソルビシンを使用した群 285 例における毒性は以下の通り。毒性死亡 11 例 (感染症 9、白質脳症 1、脊髄脳幹の脱髄 1)、生命を脅かす重篤な有害事象は 67 例、心毒性は 26 例 (8%) に認め、軽症 11 例、中等症 5 例、重症 5 例であった。

(Maurer HM, et al. Cancer 71:1904-1922, 1993.)

IRS-III では、合計 1062 例を登録し、8 種類のレジメンを複雑なデザインで比較している。予後良好部位原発を除いた Group II 胎児型横紋筋肉腫において VA+放射線照射にドキソルビシンの有無で比較試験を行い、ドキソルビシン非投与群 (n=23) 投与群 (n=51) においてそれぞれ 5 年全生存率 54%、89% (p=0.03)、5 年無病生存率 56%、77% (p=0.08) と ADR 投与に優越性を認めた。また、Group I / II 胞巣型に対して pulsed VAdrC-VAC+シスプラチン+放射線療法の治療を行い (n=99)、IRS-II での VA または VAC+放射線療法 (n=89) と比較し、それぞれ 5 年全生存率 71%、80% (p=0.01)、5 年無増悪生存率 59%、71% (p=0.02) とドキソルビシンとシスプラチンの追加が有意に優れていた。毒性のデータは以下の通り。シクロホスファミドを使用しないレジメンでは毒性死亡はなかったが、VAC にドキソルビシンとシスプラチンを併用した 33 例中 4 例が毒性死亡した。IRS-III 全体での毒性死亡 32 例中 22 例が好中球減少時の敗血症で死亡している。他の死亡原因は、呼吸窮迫症候群 1、心毒性 2、放射線毒性 3、代謝異常 2、中枢神経障害 1、血小板減少に伴う出血と誤嚥 1。5 例の急性骨髄性白血病が発生しているが 4 例はエトポシドが投与されていた。ドキソルビシンを投与された 616 例中 57 例 (9%) に心毒性が出現し、28 例が重症、2 例が毒性死亡した。

(Crist W, et al: J Clin Oncol 13:610-630, 1995.)

中間リスク (3 年無増悪生存率 65%程度) の横紋筋肉腫 30 例に対して、上記のユーイング肉腫の治療と同様の VDC-IE の交代療法 (ドキソルビシン 75mg/m² を 2 日間 [18 時間 x2] かけて投与) を施行し、85% の 3 年無増悪生存率を達成した。発熱性好中球減少は VDC 療法 191 コース中 67 回、血尿は全 403 コース中 14 回 (うち 10 例は膀胱・前立腺原発)、経験された。1 例が心駆出率低下のために最後の 2 コースのドキソルビシンを投与できなかったが、薬物投与を必要とする心毒性は発生していない。

(Arndt CAS, et al: Eur J Cancer 34:1224-1229, 1998.)

C. 神経芽腫

高リスク神経芽腫小児 189 人に対して初期化学療法としてドキソルビシン 30mg/m²(day2) とシスプラチン 60mg/m²(day0)、エトポシド 100mg/m²(day2-5)、シクロホスファミド 1,000mg/m²(day3, 4) 及びイホスファミド 2.5g/m²(day0-3) の併用療法を 28 日ごとに 5 サイクルを行い、その後の地固め療法として骨髄破壊的大量化学療法+移植群と化学療法群に割り付ける無作為割付比較試験が行われた。大量化学療法+移植群で 3 年無病生存率は 34.4%、化学療法群で 22.4%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17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52%、28%に認められた。NCI-CTCの grade 3/4 の腎障害が化学療法群の8%、大量化学療法群の18%で認められた。治療関連死亡は化学療法群では3%であった。(Matthay K, et al: New Engl J Med 341:1165-1173, 1999.)

ステージ III の局所進行性患者に対する同じ治療の成績も報告されている。予後良好群で、4年無病生存率は100%、と良好であり、予後不良群でも54%と良好な成績であった。

(Matthay K, et al: J Clin Oncol 16: 1256-1264, 1998.)

欧州でもほぼ同様の治療方針であり、転移性神経芽腫小児99人にエトポシド 100mg/m²(day2-5)とドキソルビシン 60mg/m²(day2)、シクロホスファミド 300mg/m²(day1-5)、ビンクリスチン 1.5mg/m²、シスプラチン 40mg/m²(day1-5)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。評価可能72人の7年の無増悪生存率は29%であった。造血幹細胞移植を受けた患者29例中の毒性死亡は4名(13%)、全てが造血幹細胞移植の間に発生した。1例が治療第270日で原因不明の突然死を来した。

(Frappaz D, et al: J Clin Oncol 18: 468-476, 2000.)

転移性の乳児神経芽腫に対して、初期化学療法としてドキソルビシン 30mg/m²とシスプラチン 60mg/m²、エトポシド 100mg/m²×2、シクロホスファミド 900mg/m²×2の併用療法(CCG-3881研究)、あるいはドキソルビシン 10mg/m²×3とシスプラチン 40mg/m²×3、イホスファミド 2.5g/m²×4、エトポシド 125mg/m²×4の併用療法(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大量化学療法を行った。奏効率は発症年齢が2ヶ月以上の患児では3年生存率は93%(70人)、発症年齢が2ヶ月以下では3年生存率は71%(40人)と良好であった。(Katzen HM, et al: J Clin Oncol 16: 2007-2017, 1998.)

D. 網膜芽腫

1987年から2000年までに経験した眼球外進展の網膜芽腫83例のケースシリーズの成績。1期(1987-1991; 43例)はシスプラチン 90mg/m²(day 1)+teniposide 100mg/m²(day 3)とビンクリスチン 0.05mg/kg (day 1)+ドキソルビシン 2mg/kg (day 1)+シクロホスファミド 30 mg/kg (day 1)の交代療法を主とし、2期(1992-2000: 40例)はシスプラチン 90mg/m²(day 1)+teniposide 100mg/m²(day 3)およびイホスファミド 1800mg/m²(days 1-5) + エトポシド 100mg/m²(days 1-5)の交代療法とした。5年全生存率は1期が55.1%、2期が59.4%で有意差はなかった。1期では、治療後7年後と9年後に2例が骨肉腫、2期では1例が骨髄性白血病を発症した。

(Antoneli CB, et al: Cancer 98:1292-8, 2003.)

1977年から1991年の期間に一施設で経験した33例の眼窩内進展を来した網膜芽腫のケースシリーズの成績。時期により治療方針に違いがある。ビンクリスチン 1.5mg/m²(days 1 and 5)+ドキソルビシン 60mg/m²(day 5)+シクロホスファミド 300 mg/m²(days 1-5)からなるCAD0療法とシスプラチン 100mg/m²(day 1)+teniposide 160mg/m²(day 3)のPE療法の3週毎交互投与は10例に施行され、観察期間中央値29ヶ月で5例が生存中である。

(Zelter M, et al: Cancer 68:1685-1690, 1991.)

1987年から1993年までの期間、単施設で治療を行った116例の前向き研究。進行度別の治療

方針で、進行度 II (眼窩病変) に対しては、ビンクリスチン 0.05mg/kg (day 1)+ シクロホスファミド 40mg/kg (day 1) +ドキシソルビシン 0.67mg/kg (1 時間点滴静注: day 1-3)、進行度 III (中枢神経浸潤), IV (遠隔転移) に対してはこのレジメンとシスプラチン 3mg/kg (24 時間点滴静注: day 1)+エトポシド (3.3mg/kg days 1-3) を 3 週間毎に交互投与。進行度別生存率は、観察期間中央値 39 ヶ月で進行度 I 97%, II 85%, III 0%, IV 50%。毒性により化学療法が中断される事はなかった。好中球減少性発熱が 18 エピソード、ドキシソルビシンの静脈外漏出が 1 例、出血性膀胱炎と、カテーテル感染が 1 例ずつ認められた。

(Schvartzman E, et al: J Clin Oncol 14:1532-1536, 1996.)

E. 肝芽腫その他の肝原発悪性腫瘍

全病期の肝芽腫 154 例に対してシスプラチン 80mg/m² 24 時間持続点滴+ドキシソルビシン 60mg/m² 48 時間持続点滴を 4 コース施行の後、手術を実施しさらに 2 コース同療法を実施した。154 例中 138 例が手術まで到達し、113 例 (82%) が PR に達した。待期的手術を実施した 115 例のうち、106 例が腫瘍を全摘出できた。5 年全生存率 75%, 無病生存率 66%であった。38 例が死亡し、内訳は腫瘍死 25 例 (66%)、化学療法毒性 3 例、手術 7 例 (うち 2 例は術中の心停止、1 例は出血、1 例は静脈閉塞性疾患) であった。他の 3 例は、それぞれ先天性代謝異常、診断後 17 ヶ月時のウイルス感染による肝不全、治療 4 年後の緑膿菌敗血症、であった。

(Pritchard J, et al. J Clin Oncol 18:3819, 2000.)

21 歳未満の全病期の肝腫瘍 242 例が登録されたが、適格症例 228 例のうち、182 例が肝芽腫、46 例が肝細胞癌であった。9 例は組織学的予後良好群のステージ I のため、ドキシソルビシン 20mg iv x3 日間を 4 コース行われて治療終了。残りの患者が術前 4 コースの化学療法に関して割付を行われ、92 例がレジメン A (5-FU 600mg/m², ビンクリスチン 1.5mg/m², シスプラチン 90mg/m²)、83 例がレジメン B (シスプラチン 90mg/m²+ドキシソルビシン 80mg/m² を 96 時間持続点滴静注) に割り付けられた。5 年無病生存率および全生存率は、57%対 69%および 69%対 72% (p=0.09) で有意さを認めなかったが、4 年後の進行率はレジメン A の方が有意に高かった (39%対 23%, p=0.02)。一方、毒性は好中球減少 75%、血小板減少 46%、貧血 32%、口内炎 23%、心毒性 7%は、いずれもレジメン B の方が高度で、統計学的に有意であった。

(Ortega JA, et al: J Clin Oncol 18:2665-2675, 2000.)

F. 腎芽腫その他の腎原発悪性腫瘍

米国ウィルムス腫瘍研究 (NWTs) -2。登録 755 例中、適格例 513 例を無作為割付。グループ I (腎限局で完全切除できた例) の患者 188 名は手術後放射線治療なしで全員がアクチノマイシン D とビンクリスチンの治療 (VA 療法) を受け、その後、VA 療法 6 ヶ月、または 15 ヶ月のアームに割り付けられた。2 年無病生存率は 88%で両群に差はなかった。グループ II (腎外浸潤あり完全切除)、III (腹部限局で完全切除不能)、IV (遠隔転移) の患者は手術後に放射線治療を受け、その後 VA 群とドキシソルビシン 60mg/m² を含む AVA 群に割り付けられた。2 年無病生存率は 62%対 77% (p<0.004) で、グループ II-IV の患者にはドキシソルビシンの投与が推奨される。毒性として、ドキシソルビシンを使用した AVA 群では骨髄抑制が著明 (グループ II-IV の 140 名において、白血球<1000 が 17.1%、血小板<50,000 が 7.6%、ヘモグロビン<8 が 30.9%) であったが、他の毒性に差

はなかった。心毒性のための死亡が1名で4歳、グループIVで胸部に放射線治療を受け、ドキソルビシン総投与量 $330\text{mg}/\text{m}^2$ の治療を受けていた。また、放射線照射を受けた325名の患者のうち、20名(6%)が肝腫大と肝機能障害を来した。513名のうち10名が感染症により死亡した。

(D'Angio GJ, et al. Cancer 47:2302, 1981)

米国 NWTs-3 の結果。ドキソルビシンに関連する事項のみ解説する。ステージIIの予後良好な組織型 (favorable histology: FH) の患者は、2x2のデザインによって、手術後に放射線治療 20Gy の群と放射線治療なしの群に割り付けられ、その後 VA 群と AVA 群に割り付けされる (VA 放射線なし 70例、VA 放射線あり 71例、AVA 放射線なし 68例、AVA 放射線あり 71例)。ステージIIIのFHの患者は、手術後に放射線治療 20Gy の群と、10Gy の群に割り付けられ、その後 VA 群と AVA 群に割り付けされる (VA 放射線 10Gy 69例、VA 放射線 20Gy 66例、AVA 放射線 10Gy 73例、AVA 放射線 20Gy 72例)。4年無再発生存率は、VA 放射線なし 87.4%、VA 放射線あり 90.1%、AVA 放射線なし 87.9%、AVA 放射線あり 86.9%で、ステージIII VA 放射線 10Gy 71.4%、VA 放射線 20Gy 76.8%、AVA 放射線 10Gy 82.0%、AVA 放射線 20Gy 85.9%であった。無再発生存割合についてステージIIとIIIを合わせて解析、またはステージIIのみで解析してもサブグループに差は認めなかったが、ステージIIIのみで比較すると、VA群対AVA群の比例ハザードモデルによる再発のリスク比が1.6 ($p=0.04$) であった。腹腔内再発はAVA群134例中4例、VA群141例中11例、とドキソルビシン使用群で少ない傾向にあった。ステージIII患者の腹腔内再発の11例中7例は10GyでVA群の患者であった。このことから、ステージIII患者に関しては、ドキソルビシンを加える事によって腹部への放射線照射を20Gyから10Gyへ減量できる事が示唆された。ステージII~IVのAVA群339例における重症毒性の出現は、血液毒性(初回コース)94例、肺毒性41例、心毒性45例、肝毒性40例であった。

(D'Angio GJ, et al. Cancer 64:349, 1989.)

欧州国際小児がん研究グループ (SIOP) における大規模臨床試験の報告。全登録症例数は509例。Stage I/II と stage III に対する初期治療を、アクチノマイシン D $15\mu\text{g}/\text{kg} \times 3$ 日、ビンクリスチン $1.5\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 日毎週を4週間のレジメン (INTVCR) の群と、ビンクリスチン $1.5\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 日毎週を4週連続(以後4週毎)、塩酸ドキソルビシン $50\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 日、3週毎のレジメン (ADRIA) の群とに無作為割付。2年無病生存率はINTVCR群で49%、ADRIA群で74%。ドキソルビシンの投与を推奨。全登録例のうち10例が非腫瘍死。

(Tournade MF, et al. J Clin Oncol 11:1014, 1993.)

全登録症例数1687例のうち、高リスクに分類されるStageIIIもしくはIVのfavorable histology (FH) と stage I から IV の anaplastic histology に対して、ドキソルビシン $20\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日の13週毎をビンクリスチン $1.5\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 日毎週、アクチノマイシン D $15\mu\text{g}/\text{kg} \times 5$ 日と併用 (レジメン DD: 標準群 284例)。ドキソルビシン $45\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 日 (時期によって $30\text{mg}/\text{m}^2$) をビンクリスチン $1.5\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 日毎週 (時期によって $2.0\text{mg}/\text{m}^2$)、アクチノマイシン D $45\mu\text{g}/\text{kg} \times 1$ 日6週毎と併用 (レジメン DD-4A: 試験群 290例)。2年無再発生存率は標準群 90.0%、試験群 87.3%で同等であった。レジメン DD とレジメン DD-4A の重症毒性の割合を比較するとヘモグロビン値 94.7 vs 89.1%、好中球 74.0 vs 61.6%、血小板 31.7 vs 24.0%、肝毒性 1.5 vs 3.4%であった。試験群のレジメン DD-4A は、標準群と同様に有効であり、毒性も増強せず、入院期間の短

縮、医療費の軽減が可能となるスケジュールであるために推奨される。

(Green DM, et al. J Clin Oncol 16:237, 1998.)

米国 NWTs1, 2 および 3 に登録された腎原発明細胞肉腫 120 例についての解析。ビンクリスチンとアクチノマイシン D で治療された群 8 例が 6 年無再発生存率 25.0% に対して、上記 2 剤にドキソルビシンを加えたレジメンで治療された 58 例は 63.5% (p=0.09) であった。

(Green DM, et al. Med Pediatr Oncol 26:147, 1996.)

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

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に有効性を求めるのは非常に困難である。この背景において、ドキソルビシンは、ほとんど全ての小児悪性固形腫瘍に対する第一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。ドキソルビシンは、用法・用量は併用する場合の抗がん剤により、多少の違いがあるものの、全ての小児悪性固形腫瘍の治療に不可欠な治療薬である。1. の予定用法・用量に示した併用療法のいずれかを参考とし、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 6 疾患について、文献収集を行い、ドキソルビシン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。絶対症例数の少ない網膜芽腫を除いては、いず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ドキソルビシンの有効性が示されており、網膜芽腫においても複数のケースシリーズ、前向き第 II 相試験が示す高い有効性のデータから、第一選択薬のひとつである事は疑いない。このうち、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、肝芽腫、腎芽腫およびその関連疾患においては、米国にて施行された大規模臨床試験の結果を踏まえ、併用療法の中で用いられているドキソルビシンの使用量等から、小児固形癌に対する効能・効果及び用法・用量を設定した。ドキソルビシンを含み、現在、標準治療レジメンとして認められるレジメンを参考として、上記 1. に記載した。一方、神経芽腫および網膜芽腫においては、国、研究グループ、施設によって、独自の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ため、上記 1. に示した用法・用量のドキソルビシンと、小児がん専門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。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) 療法に対するドキソルビシン追加の優越性は必ずしも証明されているとはいえないが、限られた進行度および組織型の患者に対しては依然利益があるものと考えられ、また、標準治療に無効な一群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、ドキソルビシンが小児悪性固形腫瘍の治療の第一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。

5. 国内における本剤の使用状況について

公表論文等

文献検索システム「JMEDPlus」において、小児悪性固形腫瘍に対するドキシソルビシンを含む併用療法に関して、代表的な疾患名とドキシソルビシンというキーワードで検索を行い、さらに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原著論文、学会発表、使用状況と成績を示す総説の三種類に絞って以下に挙げた。無作為比較試験はなく、多施設のデータを集めた観察研究、1施設のケースシリーズ、症例報告のみであるが、我が国における日常的な使用の状況を示す論文発表、学会発表が多数なされている。いずれも海外文献で示されている用法・用量を外挿しており、海外で報告されている成績と同等な有効性を示し、かつ、安全性においても、毒性の強度、プロファイル共に大きな相違はないと判断される。

(A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍)

横山良平ほか 小児がん 37:497-501:2001 阿部哲士ほか 整形外科 48:499-504:1997
 村上 裕ほか 耳鼻と臨床 41:896-901:1995 前田 剛ほか 日整外誌 69:845:1995 (抄録)
 Ozaki Tほか Hiroshima J Med Sci 42:89-96:1993
 家原知子ほか Med J Kyoto Second Red Cross Hosp 24:13-18:2003
 程塚 明ほか 小児の脳神経 26:385-389:2001

(B. 横紋筋肉腫)

北 雅史ほか 日泌尿誌 94:696-700:2003 小森和彦ほか 泌尿器科紀要 49:349-352:2003
 井口広義ほか 癌の臨床 49:49-53:2003 鈴木康弘ほか 日大腸肛門病会誌 54:403-409:2001
 笠原勝幸ほか 京大医療短大紀要 22:1-10:2003
 奥村昌央ほか 泌尿器科紀要 44:611-614:1998 多和昭雄ほか 日児誌 98:1206-1211:1994
 島袋誠守ほか 癌と化学療法 20:657-660:1993 宮島雄二ほか 小児科臨床 45:1135-1139:1992
 西田 篤ほか 泌尿器科紀要 36:1089-1092:1990 石田也寸志ほか 日児誌 94:1201-1206:1990
 清水興一ほか 小児がん 26:99-100:1989 河原 優ほか 泌尿器科紀要 35:1801-1805:1989
 岡本英一ほか 臨床泌尿器科 42:913-916:1988 石田也寸志ほか 小児科臨床 40:2341-2346:1987

(C. 神経芽腫)

北内誉敬ほか 泌尿器科紀要 48:71-73:2002 吉岡秀人ほか 小児科診療 64:1597-1600:2001
 市野みどりほか 日泌尿会誌 92:632-635:2001 林 富 ほか 日小外誌 30:924-929:1994
 浮山越史ほか 小児がん 28:348-352:1991 Hiyoshi Yほか Kurume Med J 31:1-6:1984

(D. 網膜芽腫)

初川嘉一ほか 眼科臨床医報 95:62-65:2001

(E. 肝芽腫)

浅桐公男ほか 小児がん 40:236-239:2003 藤野寿典ほか 小児がん 40:214-218:2003
 草深竹志ほか 小児外科 35:622-627:2003 藤村純也ほか 小児外科 35:615-621:2003

田尻達郎ほか	小児外科	35:575-578:2003	渡辺健一郎ほか	小児外科	35:569-574:2003
大沼直美ほか	小児外科	35:517-521:2003	西村真一郎ほか	小児がん	39:171-176:2002
上田幹子ほか	小児がん	39:159-164:2002	八木啓子ほか	小児がん	39:31-36:2002
永田俊人ほか	小児がん	36:57-61:1999	山本隆行ほか	小児外科	26:909-912:1994
坂口千晃ほか	小児科臨床	45:1873-1878:1992	広田貴久ほか	小児がん	28:428-430:1991
荻野教幸ほか	小児外科	23:1039-1044	寺田克 ほか	小児がん	27:132-139:1990
Ogita S ほか	Jpn J Surg	17:21-27:1987			

(F. 腎芽腫その他の腎腫瘍)

篠原 剛ほか	小児外科	34:1416-1420:2002	設楽利二ほか	小児がん	38:56-59:2001
大竹伸明ほか	日泌尿会誌	86:1298-1301:1995	鷲尾節子ほか	小児がん	28:59-61:1991
比嘉エリザベットほか	小児科臨床	45:1275-1278:1992			
西角 淳ほか	小児がん	24:354-357:1988	木村敬文ほか	小児科臨床	42:115-120:1989
河村英治ほか	大阪労災病院医学雑誌	7:66-77:1983			

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。また、本剤に特徴的である心毒性も5-10%程度の患者に出現しているが、1患者に対する総投与量を最大500mg/m²に限定することにより、ある程度回避しうるものと期待できる。ただし、この心毒性は若年患者にはより高頻度に出現するというデータがある (Cortes EP, et al. Cancer Chemother Rep 1975;6:215-25, Pratt CB, et al. Cancer Treat Rep 1978;62:1381-5) ため、特に乳児患者においては総投与量をさらに減じて考慮するべきであると考えられる。また、胸部や腹部に放射線治療を受けた患者も心毒性のリスクが高いため、同様の考慮が必要である。

小児悪性腫瘍の化学療法においては、長期無病生存を期待しうる高い有効性を期待できるが故に、成人の化学療法に比較してより強力に行われる傾向にある。このため、予想しうる副作用に十分に支持療法を行ったとしても、重篤な出血や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があり、合併症死に至る症例が少数ながら存在する。よって、本剤を用いた併用療法を行う場合においては小児悪性腫瘍に対するがん化学療法を熟知している専門的な小児腫瘍専門医師が使用する、もしくは専門医師の監督下において使用されるべきである。ただし、本報告書作成時点で本剤添付文書にはG-CSF製剤を用いた支持療法に関する項以外は同様の記載が既になされているため、今回の使用にあたって特段の注意を払うべき新しい安全性情報があるわけではない。

7. 本剤の投与量の妥当性について

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍などの小児悪性固形腫瘍に対する本剤の有効性及び安全性について、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、本剤を含む併用化学療法全般から本剤の有用性を評価し、本剤の効能又は効果として前記疾患を追加することは妥当であると考えられる。ならびに、使用において、標準的と考えられる併用療法を組み合わせた用法及び用量で使用することはこれらの併用療法での有効性及び安全性から妥当と考えるが、当該効能について現時点で未承認のものを含むものであり、これらについては現時点では参考的に示すものであり、未承認薬剤に対する承認に関するエビデンスの収集は引き続き行うべきものである。

一部、絶対症例数の少ない網膜芽腫や肝芽腫に関しては、本剤を含む併用化学療法が標準治療であると科学的に証明できるだけの臨床試験が行われていたとは言いきれないものの、そのような疾患においても組織型や進行度によっては十分な利益をもたらすことは客観的なデータとして十分に示されていると判断される。

ドキシソルビシンの投与量の設定においては、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。少なくともドキシソルビシンに関して、この用法・用量を逸脱して投与することは、有効性または安全性に関して問題を生じるものであると判断される。また、患者年齢、患者の状態、併用薬剤によって、小児がんの専門医師の判断により、適切な用量変更が必要である。

用法・用量の上では、現状では認められていない24時間の持続点滴静注を導入する必要があるが、これは同用量であれば、現状の静注および短時間の点滴静注よりも心毒性の発生率を低く抑える事ができると考えられるため、科学的に妥当な用法拡大であると考えられる (Legha SS, et al. Ann Intern Med 1982;96:133-139, Lum BL, et al. Drug Intell Clin Pharm 1985;19:259-264)。

強力な併用化学療法による重症有害事象および治療関連合併症死のある頻度での発生が懸念されるが、致命的疾患である小児悪性固形腫瘍患者の大部分が、長期無病生存を含めた恩恵に既に浴している背景を考慮すると、小児悪性固形腫瘍に対する本剤の使用とその投与量の設定において、適応拡大を行う事は妥当と判断した。