

論文 2 (Bacci G, Ferrari S, Bertori F, et al. J Clin Oncol 18:4-11, 2000.)

イタリアで施行された転移のない 359 症例の骨原発ユーイング肉腫治療研究シリーズの予後因子を後方視的に検討した報告。年齢分布は 12 歳以下が 35%。本剤 (100 mg/m² 5 日間) をイホスファミド (1.8 g/m² 5 日間) と併用投与する IE 療法を施行。ビンクリスチン (1.5 mg/m² 1 日), ドキソルビシン (40 mg/m² 2 日間), シクロホスファミド (1200 mg/m² 1 日), アクチノマイシン-D (1.25 mg/m² 1 日) の組み合わせのみのシリーズと IE 療法を含む組み合わせとの各種治療スケジュールで治療された一連のケースシリーズが対象。多変量解析の結果, 治療スケジュールが独立した予後因子であったが, IE 療法が独立した予後因子か否かについては不明。

B. 横紋筋肉腫

論文 1 2 (Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. J Clin Oncol 19: 3091-3102, 2001.)

米国 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRS) がシリーズで施行してきた IRS-IV のレポートである。883 例の遠隔転移を有さない横紋筋肉腫症例に対し, 無作為割付試験が行われた。登録症例の年齢は 1 歳未満から 21 歳未満まで。ビンクリスチン (1.5mg/m² 1 日), アクチノマイシン D (0.015mg/kg 5 日間), シクロホスファミド (2.2 g/m² 1 日) (VAC), ビンクリスチン (1.5mg/m² 1 日), アクチノマイシン D (0.015mg/kg 5 日間) (VA), ビンクリスチン (1.5mg/m² 1 日), アクチノマイシン D (0.015mg/kg 5 日間), イホスファミド (1.8 g/m² 5 日間) (VAI), ビンクリスチン, イホスファミド, 本剤 (100 mg/m² 5 日間) (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% (p=.42) と有意差はなく, いずれも良好な成績であった。一方, VAC, VAI, VIE の何れの治療法においても, 重症ないし生命を脅かす毒性が 84%ないし 96%に認められた。

しかしながら治療関連死亡は 1%未満であった。二次がんの発生は VAC が 6 例, VAI が 1 例, VIE が 2 例, VA が 1 例であった。

論文 1 5 (Breitfeld PP, Lyden E, Raney BR, et al. J Pediatr Hematol Oncol 23: 225-233, 2001.)

米国 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group がシリーズで施行してきた IRS-IV のレポートである。遠隔転移を有する新規診断横紋筋肉腫 128 例に対してビンクリスチン-メルファラン併用療法 (VM) をビンクリスチン, アクチノマイシン D, シクロホスファミド併用療法 (VAC) に追加する治療法と, イホスファミド (1.8g/m² 5 日間) と本剤 (100mg/m² 5 日間) の併用療法 (IE) を VAC に追加する治療法のいずれかの第 II 相 window regimen を受けた。対象の年齢は 21 歳未満。奏功率は VM 群 74%、IE 群 79% (p= .428) と差がなかったが, 3 年 failure free survival (無治療不成功生存率) と全生存率はそれぞれ 19%と 33% (p= .043), 27%と 55% (p= .012) であり, IE 群の方が高い生存率を示した。治療関連毒性としては血液毒性が主であった。二次性急性白血病が VM 群 69 例中 2 例, IE 群 59 例中 1 例に発生した。

治療関連死亡は VM 群 2 例, IE 群 2 例 (閉塞性気管支炎 1 例, 敗血症性ショックならびに急性呼吸窮迫症候群) であった。

C. 神経芽腫

論文16 (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 4 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, 本剤 (100 mg/m² 4 日間) とドキソルビシン (30 mg/m² 1 日), シスプラチン (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 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+自家移植群と化学療法群に分かれる無作為割付が行われた. 移植群の前処置は, 本剤 (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, 化学療法群は本剤 (500 mg/m²/4 日間) とシスプラチン (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 3 日間) を併用し 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 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 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17 (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本剤 (125 mg/m² 4 日間) とイホスファミド (2.5 g/m² 4 日間), ドキソルビシン (10 mg/m² 3 日間), シスプラチン (40 mg/m² 3 日間) の併用化学療法 (CCG-3819 研究) あるいは本剤 (100 mg/m² 2 日間) とドキソルビシン (30 mg/m² 1 日), シスプラチン (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本剤 (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25 (Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al. J Pediatr Hematol Oncol 21: 190-197, 1999.)

Stage 4 の神経芽腫日本人小児 99 例に本剤 (100 mg/m² 4 日間) とドキソルビシン (60 mg/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), シスプラチン (40 mg/m² 5 日間) 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), 前身障者 12Gy 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26 (Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al. J Pediatr Hematol Oncol 24: 613-621, 2002.)

Stage3 および4の神経芽腫日本人小児に対して、本剤 (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)、シスプラチン (25 mg/m² 5日間) の併用療法 (A3療法)、または本剤 (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)、シスプラチン (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)、ビンクリスチン (1.5 mg/m² 1日)、ピラルビシン (40 mg/m² 1日)、シスプラチン (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EFSは23.2%、MYCN非増幅例では33.3%であり、1991-1998年のA3療法による併用療法では、MYCN増幅例の5年EFSは49.0%、MYCN非増幅例は32.2%、またNew A1療法による併用療法では、5年EFSは37.0%(造血幹細胞移植有)または47.0%(造血幹細胞移植なし)であった。

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。

D. 網膜芽腫

論文27 (Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. J Clin Oncol 18:12-17, 2000.)

47例、75眼球の網膜芽腫に対して、前方視的非無作為割付試験が行われた。全体の患者年齢は不明だが、両眼性の38例は4生日から33生月(中央値5生月)であった。本剤 (150 mg/m² 2日間)、カルボプラチン (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、眼球の局所療法は眼腫瘍医が個々の症例に応じて決定した。眼球摘出と外照射をイベントとすると全体のEFSは74%と良好であった。

毒性は概して軽微であった。

論文28 (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、本剤 (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18.6 mg/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。

論文29 (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 (0.05

mg/kg), 本剤 (5mg/kg), カルボプラチン (18.6 mg/kg). 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. 合併症や副作用の記載なし.

論文 36 (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). 本剤 (3.3mg/kg (体重 10kg 未満) もしくは 100 mg/m² (体重 10kg 以上) 3 日間), カルボプラチン (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.

E. 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍

論文 38 (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 mg/m², 10 kg 未満で 25 mg/kg 1 日) の後, カルボプラチン (体重 10 kg 以上で 700 mg/m², 10 kg 未満で 25 mg/kg 1 日), 5-FU (体重 10 kg 以上で 1000 mg/m², 10 kg 未満で 33 mg/kg 3 日間), ビンクリスチン (体重 10 kg 以上で 1.5 mg/m², 10 kg 未満で 0.05 mg/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, 進展例に対して本剤 (体重 10 kg 以上で 100 mg/m², 10 kg 未満で 3.3 mg/kg 3 日間) を GDDP (体重 10 kg 以上で 40 mg/m², 10 kg 未満で 1.3 mg/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.

毒性は全症例中, 細菌と真菌による敗血症が各々 2 例であった. HDDP-ETOP をうけた 7 例中 5 例で難聴となった.

論文 39 (Fuchs J, Rydzynski J, von Schweinitz, D, et al. Cancer 95: 172-182, 2002.)

肝原発悪性腫瘍 108 例の小児を対象とした前方視的単一アーム研究. そのうち 69 例が肝芽腫で, 26 例が肝細胞癌, その他が 13 例. 本論文では肝芽腫の症例を対象に解析した. 診断時の年齢は 28 生日から 16 歳. 初期治療はシスプラチン (20 mg/m² 5 日間) イホスファミド (500 mg/m² 1 日, 3 g/m² 3 日間), ドキソルビシン (30 mg/m² 2 日間) の併用療法を 2 ないし 4 コース施行. これを診断時の病期と治療反応性ならびに手術後の残存腫瘍状況にから, より反応不良と考えられる 18 例に対して, 本剤 (100 mg/m² 4 日間) とカルボプラチン (200 mg/m² 4 日間) (VP16/CBDCA) の併用療法を合計 34 コース施行した. これらの薬剤投与量は, 1 歳未満では 1m² を 30kg と仮定し, 実際の投与量は体重

計算とした。従って VP/CBDCA の治療を受けた症例の殆どは stage III/IV である。その結果、18 例中 12 例で反応が認められた。また治療後再発を来した 14 例中 7 例で VP16/CBDCA による化学療法を受けたが、そのうち 3 例で反応が認められた。

治療関連毒性としては血液毒性が大半を占め、全 VP16/CBDCA 療法のうち grade 3-4 の急性毒性を 61% に認めた。

F. 腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍

論文 40 (Pein F, Pinckerton R, Tournade MF, et al. J Clin Oncol 11: 1478-1481, 1993.)

治療抵抗性ないし再発ウイルス腫瘍小児 31 例を対象。年齢は 1.5 歳から 20 歳。本剤 (200 mg/m² 5 日間以上) を 21 日間隔で繰り返した。その結果、部分寛解が 11 例、完全寛解が 2 例であった。

治療関連死亡は認めなかった。

論文 41 (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ス腫瘍小児 26 例が対象。年齢は 2 から 15 歳 (中央値 6 歳)。本剤 (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。

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。対象疾患に応じて本剤の用法・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、本剤は全ての小児悪性固形腫瘍の治療に不可欠な治療薬であり、本報告書 1. の予定用法・用量に示した方法のいずれかを用いることによって、全ての小児悪性固形腫瘍に対応可能である。

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、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。本剤を含まない第一選択となる治療法が確立した、ないし確立されつつある腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍や肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍においては、初期治療反応不良の症例や再発症例が本剤投与の適応と考えられるが、そのような症例はかなり少数であるため、本剤を含む臨床試験が十分と

は言えないかもしれない。しかし、この2疾患群を除いては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。一方、肝芽腫や腎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、再発難治症例に対する選択すべき治療薬剤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、横紋筋肉腫、網膜芽腫、および腎芽腫その他肝原発悪性腫瘍においては、米国にて施行された大規模臨床試験の結果から、標準治療レジメンとして認められるレジメンを上記1.に記載した。

神経芽腫と肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍においては、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り参考レジメンとして記載したが、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VIE（ビンクリスチン・イホスファミド・本剤）療法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、進行期および胞葉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的位置付けを各疾患群別に記載する。

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

本報告書の「2項②教科書」のA、「2項③peer-review journalに記載された総説、メタアナリシス」のA、「2項④学会又は組織・機構の診療ガイドライン」のAから明らかなように本剤とイホスファミドの併用療法（IE療法）を組み込んだ化学療法は、遠隔転移のないユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対しては標準治療法となっている。従来施行されてきたビンクリスチン・ドキシソルビシン・シクロホスファミドからなるVDC療法を施行した場合の無イベント生存率が54%であるのに対し、VDC療法とIE療法を交互に施行した場合には69%であり、「2項②教科書」のAで述べられているように本剤を含むIE療法は現状では標準治療法と言える。

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③peer-review journalに記載された総説、メタアナリシス」のBと3に記載したように、VAC療法にビンクリスチン・メルファランの併用療法とVAC療法とIE療法の併用とを比較した場合、3年failure free survivalにおいて各々19%、33%（ $p=0.043$ ）と後方で良好な成績が得られた。一方、診断時遠隔転移を有さない症例においては、標準治療法であるVAC療法とビンクリスチン・イホスフ

アミド・本剤の3剤からなる併用療法（VIE療法）との比較において、3年無イベント生存率は各々75%、77%と両者で同等の成績が得られた。これらのことから、「2項②教科書」のBや「2項④学会又は組織・機構の診療ガイドライン」のBに記載されているように本剤は本疾患に対する重要な治療薬剤として選択され得るべき抗がん剤と位置づけられる。

神経芽腫

Stage 3 または 4 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言いがたいものの、「2項③peer-review journal に記載された総説、メタアナリシス」のCに記載したとおり国内外を問わずドキソルビシンまたはピラルビシン、シスプラチンまたはカルボプラチン、シクロホスファミド、本剤、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。

網膜芽腫

本疾患は稀少疾患であるうえ様々な局所療法が存在するために、化学療法の評価はある程度限定される。しかし、主要公表論文について「3. 裏付けとなるデータについて」に記載したように、全身的化学療法は疾患の進行度如何に拘わらず、生命予後と眼科的予後のいずれにおいても有効な治療手段であると判断可能である。その化学療法の方法であるが、主要公表論文はもとより「2項②教科書」のD、「2項③peer-review journal に記載された総説、メタアナリシス」のD、「2項④学会又は組織・機構の診療ガイドライン」のDに記載した如く、本剤は本疾患における現在の中心的治療薬剤であると判断される。

肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍

本疾患は希少性が極めて高いため、十分な臨床試験が行われているとは言い難い。標準治療確立のための臨床試験が国際的に施行されつつある、というのが現状である。その一方で「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、本疾患に対する化学療法剤としては白金製剤であるシスプラチンもしくはカルボプラチンが中心的治療薬剤となっている。しかしながら、論文38と39にあるように、白金製剤を中心とした初期化学療法に反応不良の症例や診断時進行期症例においては、本剤と白金製剤の併用療法が行われ各々75%、67%に治療に対する反応が認められており、本疾患治療において本剤は必要な治療薬であると判断される。

腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍

本疾患における標準治療法は、米国 National Wilms' Tumor Study Group が連続して行ってきた臨床試験によって、一部を除いて確立された。その概要は本報告書「2項②教科書」のE、「2項③peer-review journal に記載された総説、メタアナリシス」のE、「2項④学会又は組織・機構の診療ガイドライン」のEに詳しいが、治療抵抗性ないし再発ウィルムス腫瘍や stage II 以上の anaplastic histology, 全ての stage の明細胞肉腫と rhabdoid 腫瘍においては標準的治療が確立されておらず、これらの場合においては「2項②教科書」のEや「2項④学会又は組織・機構の診療ガイドライン」のEにあるとおり、本剤を含んだ併用療法を行うことが推奨されている。従って、本疾患において本剤は必要な薬剤であると判断される。

5. 国内における本剤の使用状況について

公表論文等

医学中央雑誌刊行会 (<http://login.jamas.or.jp/enter.html>) において、各診断名やエトポシド、VP-16 などのキーワードを用いて検索し、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、多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。

ほとんどが海外での併用療法を外挿しているうえ、安全性においても特段の有害事象は発生しなかったと考えられる。

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

1. 豊田. 小児外科 34 ; 399-406, 2002.
2. 麦島ら. 日本外科学会雑誌 104 ; 136, 2003.
3. 山田ら. 日本小児科学会雑誌 105 ; 301, 2001.
4. 麦島ら. 小児がん 37 ; 356, 2000.
5. 熊谷ら. 小児がん 37 ; 357, 2000.
6. 松田ら. 小児がん 37 ; 460, 2000.
7. 松崎ら. 小児がん 36;486, 1999
8. 清水ら. 小児がん 36;486, 1999.
9. 宇佐美ら. 小児がん 36 ; 526, 1999.
10. 熊谷ら. 小児がん 35 ; 446, 1998.

横紋筋肉腫

1. 照井ら. 小児外科 35 ; 57-63, 2003.
2. 古田ら. 小児がん 39 : 234-238, 2002.
3. 原ら. 小児がん 36 ; 24-28, 1999.
4. 河野ら. 小児がん 36 ; 266-269, 1999.
5. 永山ら. 小児がん 40 ; 267, 2003.
6. 本田ら. 小児がん 37 ; 116, 2000.
7. 山田ら. 日本小児科学会雑誌 105 ; 301, 2001.
8. 福島ら. 小児がん 37 ; 462, 2000.
9. 大浜ら. 小児がん 37 ; 462, 2000.
10. 伊藤ら. 小児がん 36 ; 312, 1999.
11. 渡辺ら. 小児がん 35 ; 448, 1998.
12. 徳田ら. 小児がん 35 ; 449, 1998.

神経芽腫

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

2. Imaizumi M, et al. Tohoku J Exp Med 195: 73-83, 2001.
3. Kaneko M, et al. J Pediatr Hematol Oncol 21: 190-197, 1999.
4. Kaneko M, et al. Med Pediatr Oncol 31: 1-7, 1998.
5. 亀岡ら. 日本小児外科学会雑誌 34; 951-952, 1998.

網膜芽腫

1. 敷島ら. 臨床眼科 56; 277-281, 2002.
2. 加藤ら. 小児がん 39; 518-521, 2002.
3. 天野ら. 現代医学 49; 101-105, 2001.
4. 上田ら. 小児がん 38; 178-182, 2001.
5. 加藤ら. 眼科臨床医報 95; 57-61, 2001.
6. 初川ら. 眼科臨床医報 95; 62-65, 2001.
7. 梅田ら. 小児がん 36; 212-216, 1999.
8. 林ら. 日本小児科学会雑誌 107; 943, 2003.
9. 熊谷ら. 家族制腫瘍 3; A23, 2003.
10. 柳澤ら. 日本癌治療学会雑誌 38; 248, 2003.
11. 佐野ら. 小児がん 40; 507, 2003.
12. 藤井ら. 小児がん 39; 440, 2002.
13. 河本ら. 日本小児科学会雑誌 106; 288, 2002.
14. 加藤ら. 小児がん 39; 518-521, 2002.
15. 浜田ら. 小児がん 39; 547-552, 2002.
16. 堀部ら. 日本小児科学会雑誌 105; 300, 2001.
17. 松原ら. 小児がん 38; 391, 2001.
18. 豊田ら. 日本小児科学会雑誌 105; 300, 2001.
19. 神戸ら. 小児がん 37; 119-120, 2000.
20. 北道ら. 眼科臨床医報 95; 194, 2001.
21. 加藤ら. 小児がん 37; 440, 2000.
22. 上田ら. 小児がん 36; 348, 1999.
23. 近藤ら. 小児がん 35; 428, 1998.

肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍

1. 草深ら. 小児外科 35; 622-627, 2003.
2. 松永ら. 小児外科 35; 628-632, 2003.
3. 松永ら. 日本外科学会雑誌 104; 136, 2003.
4. 山岡ら. 日本外科系連合会誌 26; 1317-2323, 2001.
5. 宮原ら. 日本小児科学会雑誌 106; 526, 2002.
6. 金子ら. 小児がん 39; 417, 2002.

7. 奥山ら. 日本小児科学会雑誌 105 ; 1261, 2001.
8. 島ら. 小児がん 38 ; 88, 2001.
9. 吉田ら. 小児がん 38 ; 88, 2001.
10. 堀部ら. 日本小児科学会雑誌 105 ; 300, 2001.
11. 矢内ら. 小児がん 37 ; 414, 2000.
12. 八木ら. 小児がん 37 ; 414, 2000.
13. 平川ら. 小児がん 37 ; 416, 2000.
14. 宇田津ら. 小児がん 35 ; 413, 1998.

腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍

1. 田尻ら. 小児がん 35 : 487-493, 1998.
2. 梶梅ら. 小児がん 35 : 229-231, 1998.
3. 高嶋ら. 小児がん 36 : 207-211, 1999.
4. 横森ら. 小児がん 39 : 361, 2002.
5. 日野ら. 小児がん 38 ; 247, 2001.

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。また、使用においては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と考えられる。

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あるものの、腹部照射の既往がある腎芽腫再発症例において1例ではあるものの肝中心静脈閉塞症を合併し死亡した症例がある。本合併症は同種骨髄移植後に主に認められるものであるが、本報告書に引用した論文41以外に腎芽腫の治療経過中に発生した肝中心静脈閉塞症（VOD）の報告（Czuderna P, et al. Eur J Pediatr Surg 10: 300-303, 2000.）があり、同報告書でも欧州を中心とした治療研究グループであるInternational Society of Pediatric Oncology（SIOP）の治療プロトコールであるSIOP-93-01で治療された206例中10例でVODを合併したと報告されており、アクチノマイシンDがVODに重要な役割を果たしていることと、特に腹部照射がVOD発症の危険因子であることが述べられている。その他横紋筋肉腫に対する標準的化学療法であるVAC療法（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）後にも発生することが知られている（Ortega JA, et al. Cancer 79: 2435-2439, 1997.）し、同論文ではシクロホスファミドを増量したVAC

療法の場合に VOD が発生していることを指摘して、増量したシクロホスファミドが原因でないかと推測しているが、VAC 療法と本剤を含む IE 療法（ビンクリスチン・イホスファミド・本剤）とを交互に投与した症例からも発生しており、本剤が VOD 合併に無関係であるとは結論できない。

また本報告書「2. 公知の取扱いについて」②教科書の A-1 および③peer-review journal に掲載された総説、メタ・アナリシスの A-1 に記載したとおり、本剤ないし本剤を含む併用化学療法による重大な晩期障害として、既知ではあるものの、二次がん特に二次性白血病と骨髄異形成症候群がある。本報告書作成時点では、本剤添付文書には「本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病（前白血病相を伴う場合もある）、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある」との記載があるが、添付文書の記載は「その他の注意」として動物実験レベルの情報と同等の取扱いとなっているため、別途項目として記載するなど、何らかの改善が必要かもしれない。

以上、本剤を含む化学療法を施行した場合には肝中心静脈閉塞症の合併があり得ること、特に腹部照射を施行された症例では注意する旨、安全性情報の追記は必要であろう。

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をはじめとして、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た結果、本剤の効能又は効果として前記疾患等を追加することは妥当であると考えられた。なお、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本剤を使用することは、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、当該効能については現時点で未承認のものを含むものであって、本報告書 1 に記載した標準的併用療法については現時点では参考的に示すものであり、未承認薬剤におけ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。

本報告書「4. 本療法の位置付けについて」に記載したように肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍と腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍に関しては科学的に充分量の臨床試験が行われていたとは言いきれないものの、「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、本剤を含む併用化学療法を必要とする疾患・病期群が存在することは明らかであり、そのような病期においては本剤投与が患者に対して十分な利益をもたらすことは、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、致命的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。