

資料4-9

候補品目
カルボプラチン

領域	対象疾患	併用療法	適用外等の薬剤	効能等の追加事項(効能・効果、用法・用量)	
小児固形腫瘍	網膜芽腫	ビンリスチン		網膜芽腫	
		エトポシド ドキシソルビシン シクロホスファミド	第一パッチでカバー 第一パッチでカバー	カルボプラチン 160mg/m ² /日を5日間	
	神経芽腫	シスプラチン シクロホスファミド	第二パッチでカバー		神経芽腫 カルボプラチン 667mg/m ² を2日間,500mg/m ² を1日間,
		ドキシソルビシン エトポシド イホスファミド ビンリスチン	第一パッチでカバー 第一パッチでカバー 第一パッチでカバー		
		ウイلمス腫瘍 その他腎原発悪性腫	エトポシド シクロホスファミド	第一パッチでカバー	ウイلمス腫瘍、その他の腎原発悪性腫瘍 カルボプラチン 550 mg/m ² x 2日
	肝芽腫	エトポシド	第一パッチでカバー	肝芽腫 カルボプラチン 200mg/m ² /日を4日間 700mg/m ² /日	
	頭蓋内胚細胞性腫瘍	エトポシド		頭蓋内胚細胞性腫瘍 カルボプラチン 500-600mg/m ² /日を1日間または500/m ² /日を2日間	
	効能等の追加を支持する根拠				
	①無作為化比較試験等の公表論文成績(比較試験以外のものでもキーとなるものは可)				
	網膜芽腫				
1) Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. Arch Ophthalmol 1996;114:1321-1328, 1996 無治療の両側性の網膜芽腫31例(40眼)をビンリスチン、てにぼさいど、カルボプラチンとサイ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。					
2) Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. 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。ビンリスチン、エトポシド、カルボプラチンを6サイクル行った。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。					

資料4-9

<p>3) Shields CL, de Potter P, Himelstein BP, et al. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol, 114:1330-1338, 1996 20例の患者(31眼、54腫瘍)に対し、vincristine, carboplatin, etoposide 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。</p>
<p>4) Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. J Clin Oncol, 13:902, 1995 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。</p>
<p>5) Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V, et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. The experience of a single institution with 33 patients. Cancer, 74:722, 1994 眼窩内に進展した網膜芽腫に対してはetoposide とcarboplatinと vincristine, doxorubicin, cyclophosphamideの併用療法が推奨されている。</p>
<p>神経芽腫</p>
<p>1) Kletzel M, Katzenstein M, Haut PR, et al. Treatment of high risk neuroblastoma with triple tandem high dose therapy and stem cell rescue: Result of Chicago pilot II study. J Clin Oncol. 20: 2284-2292, 2002 25人のhigh risk NBIに対してCBDCAを含む多剤併用化学療法を行い、3年無病生存率は57%であった。 治療内容はシスプラチン 40mg/m² × 5, エトポシド 150mg/m² × 5, シクロホスファミド 1g/m² × 2, とドキソルビシン 35mg/m², イホスファミド 1.8g/m² × 3, エトポシド 150mg/m² × 3とカルボプラチン 667mg/m² × 2, エトポシド 1000mg/m² × 1と交互に行い、移植Conditioning Regimenにはチオテパ 300mg/m² × 3, シクロホスファミド 60 mg/kg × 3を使用した。</p>
<p>2) Cohn SL, Moss TJ, Hoover M, et al: Treatment of poor risk neuroblastoma patients with high dose chemotherapy and autologous peripheral stem cell rescue. Bone marrow Transplant 20: 541-551, 1997 12人のpoor risk NBにCBDCA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シスプラチン 40mg/m² × 5, エトポシド 150mg/m² × 5, シクロホスファミド1g/m² × 2, とドキソルビシン 35mg/m², カルボプラチン 500 mg/m², とイホスファミド1.8g/m² × 5, エトポシド 150mg/m² × 5とを交互に行い、移植Conditioning Regimenにはチオテパ 300mg/m² × 3, シクロホスファミド 1.5 g/m² × 4を使用した。</p>

資料4-9

3) Katzen HM, Bowman LC, Brodner GM, et al. Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with staged (S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience—A pediatric oncology group study. J Clin Oncol. 16: 2007-2017, 1998
 治療としては8743 protocolではシクロホスファミド 150mg/m² × 7, ドキソルビシン 35mg/m², シスプラチン 90mg/m²(day1), テニポサイド 100mg/m²(day3), every 3weeksを行い、9243 protocolではカルボプラチン 560mg/m², ドキソルビシン 30mg/m², エトポシド 100mg/m² × 5, イホスファミド 1.6g/m²を行った。対象はStage D (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。

その他の腎原発悪性
 ウイルムス腫瘍 腫瘍

1) Pein F, Tournade M-F, Zucker J-M, et al. Etoposide and Carboplatin: a highly effective combination in relapsed or refractory Wilms' tumor— A phase II study by the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol, 12: 931-936, 1994
 対象は、再発ないし化学療法抵抗性の26例。カルボプラチン160 mg/m²とエトポシド100 mg/m²を5日間、21日周期で投与し2コースでCR 8例、PR 11例。奏効率73%。初発時に著しい予後不良因子を有したウイルス腫瘍症例に対する初期化学療法に含まれても良いと思われる。

肝芽腫

1) Katzenstein HM. Et al., Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: A Pediatric Oncology Group Phase II study. J Clin Oncol. 16: 3438-3444, 2002
 切除不能で転移を認める33例の肝芽腫に対してカルボプラチンを初回に投与し、カルボプラチン、ビンリスチン、5-FUを3コースと大量シスプラチンとエトポシドを併用した治療を行った。5年生存率は、Stage IIIでは59%、Stage IVでは27%であった。27例に対して部分寛解に達した。24例(80%)にカルボプラチンまたはカルボプラチン、ビンリスチン、5-FUに反応した。この治療法は、限局例で切除不能例に対しては効果を認めた。

資料4-9

頭蓋内胚細胞性腫瘍

1) Casilda Ealmaceda, et al, First International Central Nervous System Germ Cell Tumor Study: Chemotherapy Without Irradiation- A Novel Approach for Newly Diagnosed CNS Germ Cell Tumors: Results of an International Cooperative Trial: J Clin Oncol 14:2908-2915 1996

71例が登録、68例が解析。カルボプラチン500mg/m²をday1-2、エトポシド 150mg/m²をday1,2,3, とブレオマイシン15mg/m²をday3を併用。これを3週間ごとに4回。ここで評価し、CRなら同じ治療を2回、CRで無ければ放射線照射を行う。2年生存率はgerminoma84%、NGGCTで62%。78%が化学療法だけでCR。median のフォロー期間は31ヶ月。

2) Marie C. Baranzeilli et al French Society of Pediatric Oncology: Nonmetastatic Intracranial Germinoma: Cancer, 80:1792-7, 1997

29例の非転移例; 1990年~1994年、カルボプラチン 600mg/m²を day1、エトポシド 150mg/m² を days1-3、イホスファミド 1.8g/m²を days 22-26+ エトポシド 150mg/m²を days22-26を併用。これを2サイクル行いその後 40Gyの initial tumor volume radiation、成績は、OS 100%(4years)EFS 93.3±6%(4years)

3) Matsutani M and the Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group: Combined chemotherapy and radiation therapy for CNS germ cell tumors - the Japanese experience, J of Neuro-Oncology 54:311-316, 2001

多施設1995年~1999年143例の登録112例の解析。(PE療法との同時解析)カルボプラチン450mg/m²をday1に(CARB-VP療法)、エトポシド 150mg/m²を3日間連続併用。

CARB-VP療法を3~4週ごとに3回繰り返し、その後24~30Gyの腫瘍部への放射線照射を行い、その後CARB-VP療法を3~4ヶ月ごとに5回繰り返す。結果は、good prognosis groupでtumor free rate after the initial treatmentは92%(median follow up period 2.9年)。intermediate prognosis groupでは tumor free rate after the initial treatmentは 55.6%(median follow up period 3.7年)。

資料4-9

②教科書	
網膜芽腫	
<p>1) Vincent T. DeVita, <i>Cancer: Principles and Practice of Oncology</i>, 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。</p>	
<p>2) Philip A. Pizzo/David G. Polack : <i>Principles and Practice of Pediatric Oncology</i>, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia Oncology, 4th edition 2002 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。</p>	
<p>3) Abeloff, <i>Clinical Oncology</i>, 2th Edition 眼球外に進展した網膜芽腫では常に化学療法の適応であり、神経芽腫に有効な薬剤の併用療法が行われる。プラチナ製剤, エトポシド, シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンリスチン, とイホスファミドを含む抗がん剤の併用療法が使用され、40-80%の有効率が報告されている。眼内の網膜芽腫に対する化学療法の役割は確立されていない。</p>	

資料4-9

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150mg/m²×7、ドキソルビシン35mg/m²の組み合わせで59%、シスプラチン90mg/m²、テニポサイド100mg/m²で64%、シスプラチン60mg/m²、ドキソルビシン30mg/m²、エトポシド100mg/m²×2、シクロホスファミド900mg/m²×2で76%、シスプラチン40mg/m²×5、エトポシド100mg/m²×3、シクロホスファミド150mg/m²×7、ドキソルビシン35mg/m²で77%、シスプラチン90mg/m²、エトポシド100mg/m²、シクロホスファミド150mg/m²×7、ドキソルビシン35mg/m²で68%等優れた結果を認めている。

Haskell CM Cancer Treatment

シクロホスファミド、ビンリスチン、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。

ウイルムス腫瘍 その他の腎原発悪性腫瘍

1) Philip A.Pizzo/David G.Polack : Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th edition LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia,2002
アメリカのNational Wilms' Tumor Study-5では、カルボプラチン500 mg/m²×2日をエトポシド100 mg/m²×3日、シクロホスファミド440 mg/m²×5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。

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、ビンリスチン、プレオマオシン、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。

資料4-9

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

網膜芽腫

無し

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。

2) 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。

資料4-9

<p>ウイルス腫瘍 その他の腎原発悪性腫瘍</p>	
<p>1)Kaplurakal JA, Dome JS, Periman EJ, Malogolowkin M, Haase GM, Grundy P, Coppes MJ. Management of Wilms' tumour: current practice and future goals. THE LANCET Oncol 2004; 5: 37-46. Table 4. Treatment regimens used in NWT5-5 Stage Histology Radiotherapy Chemotherapy regimen Duration(weeks) I-II Favorable No EE4A 18 I Anaplastic No EE4A 18 III-IV Favorable Yes DD4A 24 II-IV Focal anaplasia Yes DD4A 24 II-IV Anaplastic Yes I 24 I-IV CCSK Yes I 24 I-IV RTK Yes RTK 24 CCSK, clear-cell sarcoma of the kidney; RTK, rhabdoid tumour of the kidney; EE4A, vincristine plus pulse-intensive dactinomycin; DD4A, vincristine plus pulse-intensive dactinomycin and doxorubicin; I, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide; RTK, carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide</p>	
<p>頭蓋内胚細胞性腫瘍 1)Kaur H. et al.Primary central nervous system germ cell tumors.Curr Treat Options Oncol. 4:491-8,2003カルボプラチン500mg/m²をday1-2、エトポシド150mg/m²をday1,2,3, とブレオマイシン15mg/m²をday3を併用</p>	
<p>④学会あるいは組織・機構の診療ガイドライン</p>	
<p>網膜芽腫</p>	
<p>Childhood Liver Cancer (Physician Data Query): Treatment, National Cancer Institute http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/retinoblastoma/HealthProfessional 眼内の網膜芽腫 リスクによりビンリスチン, 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に85%が反応するとされる。</p>	

資料4-9

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。

ウィルムス腫瘍 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/>

2年無再発生存率は以下の通り。

Stage I/Favorable histology (FH): 94.5 %、Stage II/Focal or diffuse anaplasia: 87.5 %、Stage II/FH: 85.9 % Stage III/FH: 91.1 %、Stage IV/FH: 80.6 %

肝芽腫

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

Institute <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childliver/HealthProfessional/>

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/>