

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、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。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/m² 1 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。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 日と塩酸ドキソルビシン 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ビシンが 各々 480 mg/m², 360 mg/m² 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、 塩酸ドキソルビシンが過量投与(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、塩酸ドキソルビシン 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。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 1 4%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、塩酸ドキソルビシン 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、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 4 6 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。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 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 日と塩酸ピラルビシン 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, 87 例)、VAC + 塩酸ドキソルビシン (30 mg/m² を 2 日間) + 本剤 (90 mg/m² を 1 日) (レジメン 35, 178 例)、VAC + 塩酸ドキソルビシン + 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。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 I/II 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 38) を行い (99 例)、IRS-II での VA または VAC + 放射線療法 (89 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) と塩酸ドキソルビ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 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 (塩酸ドキシソルビシン 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, 52%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例が塩酸ドキシソルビ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 46: 269-279, 2000.)

The German Society of Pediatric Hematology and Oncology (GPOH)からの多施設共同無作為比較試験の報告. 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), ビンクリスチン(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 で重症の博質脳症により死亡した. 後者はプロトコー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, 照射線量を減量しビンクリスチン(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年無象悪生存率は各々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, ビ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 (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、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 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/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 3 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。β

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, 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/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)、本剤 (40 mg/m² 3 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。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 2 3 (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 例にエトポシド (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)、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 4 (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, 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), ビンクリスチン (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 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。

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/polycy/1-akusei.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、パーキットリンパ腫、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、ウイルムス腫瘍、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的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②教科書」のAや「2項③peer-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、塩酸ドキシソルビ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②教科書」のBや「2項③peer-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 療法に塩酸ドキシ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②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、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

Stage3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いいがたいものの、本報告書「2項③peer-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④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シン、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。