

## 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、各診断名とシスプラチンをキーワードとして検索し、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、横紋筋肉腫と髄芽腫では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。

### 肝芽腫

1. Sasaki F, et al. J Pediatr Surg 37: 851-856, 2002.

前記「3. 裏付けとなるデータについて」のA肝芽腫の項における論文7である。

### 横紋筋肉腫

2. 伊藤ら. 小児がん 37; 532-535, 2000.

症例報告. 横紋筋肉腫の11生月女児に対して、本剤 20 mg/m<sup>2</sup> 5日間 (総投与量 300 mg/m<sup>2</sup>) を含む多剤併用化学療法を施行し、治療終了8ヶ月後でも無病生存中である。

3. 井口ら. 癌の臨床 49: 49-53, 2003.

診断後10年後も無病生存している横紋筋肉腫の症例報告. 症例は5歳男児. 右上顎洞原発で group III であり、放射線療法と本剤 360 mg/m<sup>2</sup> (一回投与量は 90 mg/m<sup>2</sup>), ビンクリスチン 78 mg/m<sup>2</sup>, 塩酸ドキシソルピシン 420 mg/m<sup>2</sup>, シクロホスファミド 550 mg/kg, アクチノマイシン D0.585 mg/kg (いずれも総投与量) を点滴静注, メソトレキセート 108 mg, シタラビン 216 mg, プレドニゾロン 225 mg (いずれも総投与量) を髄注した. 以後、無病生存中である。

4. 照井ら. 小児外科 35; 57-63, 2003.

診断時に水腎症を合併していた骨盤内原発横紋筋肉腫3例の報告. 一例目は7歳女児で、本剤 18 mg/m<sup>2</sup>, エトポシド 100 mg/m<sup>2</sup>, アクチノマイシン D0.015 mg/kg 5日間を4週間隔で投与したが腫瘍死した. 2例目は6歳男児で、本剤 20mg/m<sup>2</sup> とアクチノマイシン D0.3mg/m<sup>2</sup> 5日間の化学療法を含む治療後に自家末梢血幹細胞移植を施行し、治療開始29ヶ月後で無病生存中. 3例目は、8歳男児. 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, 塩酸ピラルビシン, イホスファミドを含む化学療法後、手術療法を施行し、本剤 20 mg/m<sup>2</sup>, アクチノマイシン D 0.3 mg/m<sup>2</sup> 5日間の化学療法を1コースと本剤 25 mg/m<sup>2</sup> 5日間, シクロホスファミド 1200 mg/m<sup>2</sup> 2日間, ビンクリスチン 1.5 mg/m<sup>2</sup> 1日, 塩酸ピラルビシン 40 mg/m<sup>2</sup> 1日の化学療法を3コース施行後、自家末梢血幹細胞移植を施行し、治療開始21ヶ月後で無病生存中である。

5. 古田ら. 小児がん 39; 234-238, 2002.

7生月と2歳6ヶ月の進行期横紋筋肉腫症例の報告. いずれも本剤を含む多剤併用化学療法を施行し、発症から各々8年および2年、無病生存中である。

6. 原ら. 小児がん 36; 24-28, 1999.

単一施設からの横紋筋肉腫10例の後方視的研究報告. そのうち5例では、本剤を組み込んだ

併用化学療法を施行した。5例中3例では24ヶ月から40ヶ月で無病生存中である。

#### 髄芽腫

7. 澤村豊ら, 小児がん 36: 553-557, 1999.

単一施設での15歳以下の小児髄芽腫17例の後方視的研究。化学療法は本剤20 mg/m<sup>2</sup>/日の5日間を含むICE療法(イホスファミド, 本剤, エトポシド)であり, 全脳全脊髄照射を併用した。その結果15例(88%)に完全寛解が得られ, 無病生存率は65%(平均追跡期間は44ヶ月)であった。死亡例は6例であったが, 全例原疾患が原因であった。

#### 神経芽種

8. Kaneko M, et al. J Pediatr Hematol Oncol 21: 190-197, 1999.

前記「3. 裏付けとなるデータについて」のD神経芽腫の項における論文23である。

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

前記「3. 裏付けとなるデータについて」のD神経芽腫の項における論文24である。

## 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, 本報告書「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, 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。

さらに, 本剤は現在の添付文書に記載があるように, 腎障害と聴力障害を来しうるため, 使用においては, がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師(小児科医)が慎重に使用する, もしくはそのような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「3. 裏付けとなるデータについて」の項, 「臨床試験の試験成績に関する資料」に参考文献において報告されている重篤な毒性情報を併記しているが, 以下にまとめて再掲する。

### 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> 1日, 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> 1日の併用療法(レジメンA)と, 本剤90 mg/m<sup>2</sup>/6時間(一歳未満は3 mg/kg/6時間)1日, 塩酸ドキシソルピシン 20 mg/m<sup>2</sup>/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。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/m<sup>2</sup>1 日を 1 コース施行後, 本剤 90 mg/m<sup>2</sup>(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/m<sup>2</sup> 1 日, 5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> 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. 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/m<sup>2</sup>)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/m<sup>2</sup>/24 時間持続点滴 1 日と塩酸ドキソルビシン 30 mg/m<sup>2</sup>/24 時間持続点滴(1 コース合計 60 mg/m<sup>2</sup>) 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 1m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>, 360 mg/m<sup>2</sup>である. 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/m<sup>2</sup>)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/m<sup>2</sup>/3 日, 本剤 20 mg/m<sup>2</sup>/日を 5 日間, 塩酸ドキソルビシン 30 mg/m<sup>2</sup>/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. 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 14%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/m<sup>2</sup>/日を 5 日間, イホスファミド 3.5 g/m<sup>2</sup>/3 日, 塩酸ドキソルビシン 30 mg/m<sup>2</sup>/日を 2 日間の併用療法(CDDP/IFO/DOXO)と, カルボプラチン 200 mg/m<sup>2</sup>/日を 4 日間, エトポシド 100 mg/m<sup>2</sup>/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, 1m<sup>2</sup>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 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 46 例を対象として、本剤 90 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> 1 日、5-FU 600 mg/m<sup>2</sup> 1 日の併用療法 (レジメン A) と、本剤 90 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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。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/m<sup>2</sup> と塩酸ピラルビシン 30 mg/m<sup>2</sup> を 1 日 (91A レジメン)、stage III/IV は本剤 80 mg/m<sup>2</sup> を 1 日と塩酸ピラルビシン 30 mg/m<sup>2</sup> 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 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> を 2 日間) + 本剤 (90 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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。また、Group I/II 胞巣型に対して pulsed VAdrC-VAC (ビンクリスチン 2 mg/m<sup>2</sup> を 1 日、塩酸ドキソルビシン 30 mg/m<sup>2</sup> を 2 日間、シクロホスファミド 10 mg/kg を 3 日間) + 本剤 (90 mg/m<sup>2</sup> を 1 日) + 放射線療法の治療 (レジメン 38) を行 (99 例) った。

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/m<sup>2</sup> を 2 日間、ビンクリスチン 1.5 mg/m<sup>2</sup> を 1 日、アクチノマイシン D 1.5 mg/m<sup>2</sup> を 1 日)療法後の反応不良例に対して、DP 療法 (塩酸ドキソルビシン 60 mg/m<sup>2</sup> を一日、本剤 100 mg/m<sup>2</sup> を 1 日)を施行した。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/m<sup>2</sup>を5日間)、エトポシド(150 mg/m<sup>2</sup>を3日間)、メトトレキサート(5 g/m<sup>2</sup>を1日)、本剤(40 mg/m<sup>2</sup>を3日間)、シタラビン(400 mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>)、ビンクリスチン(1.5 mg/m<sup>2</sup>)、本剤(70 mg/m<sup>2</sup>)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。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 で重症の白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/m<sup>2</sup>、毎週1回)、ロムスチン(75 mg/m<sup>2</sup>を1日、6週毎)、本剤(75 mg/m<sup>2</sup>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が、評価可能症例は65例であった。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。

### 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 1 8 9 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/m<sup>2</sup> 2日間)とドキソルビシン(30 mg/m<sup>2</sup> 1日)、本剤(60 mg/m<sup>2</sup> 1日)、およびシクロホスファミド(1000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>)とメルファラン(140 mg/m<sup>2</sup>)、カルボプラチン(1000 mg/m<sup>2</sup>)を併用し、非移植群はエトポシド(500 mg/m<sup>2</sup>/4日間)と本剤(160 mg/m<sup>2</sup>/4日間)、ドキソルビシン(40 mg/m<sup>2</sup>/4日間)、イホスファミド(2.5 g/m<sup>2</sup> 3日間)を併用する化学療法を3サイクル施行する。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。非移植群では、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/m<sup>2</sup> 4 日間) とイホスファミド (2.5 g/m<sup>2</sup> 4 日間), ドキソルビシン (10 mg/m<sup>2</sup> 3 日間), 本剤 (40 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 2 日間) とドキソルビシン (30 mg/m<sup>2</sup> 1 日), 本剤 (60 mg/m<sup>2</sup> 1 日), シクロホスファミド (900 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 4 日間) とカルボプラチン (250 mg/m<sup>2</sup> 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. 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 24 (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/m<sup>2</sup> 5 日間) とシクロホスファミド (1200 mg/m<sup>2</sup> 2 日間), ピラルビシン (40 mg/m<sup>2</sup> 1 日), 本剤 (25 mg/m<sup>2</sup> 5 日間) の併用療法 (A3 療法), またはエトポシド (100 mg/m<sup>2</sup> 5 日間) とシクロホスファミド (1200 mg/m<sup>2</sup> 1 日), ピラルビシン (40 mg/m<sup>2</sup> 1 日), 本剤 (90 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 1 日), ビンクリスチン (1.5 mg/m<sup>2</sup> 1 日), ピラルビシン (40 mg/m<sup>2</sup> 1 日), 本剤 (90 mg/m<sup>2</sup> 1 日) の併用療法 (A1 療法) が行なわれた. 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.

## 7. 本剤の投与量の妥当性について

肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍, 横紋筋肉腫, 髄芽腫, 神経芽腫などの小児悪性固形腫瘍に対する本剤を含む併用化学療法に関して, 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, 本剤の効能又は効果として前記疾患等を追加すること, ならびに標準的と考えられる併用療法としての用法及び用量を追加することは妥当であると判断した.

本報告書「4. 本療法の位置付けについて」に記載したように横紋筋肉腫については, 肝芽腫や神経芽腫, 髄芽腫と異なり初期化学療法の第 1 選択薬とせずに治療を行うことは不可能ではないものの, 「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, 本剤が患者に対して十分な利益をもたらし得ると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。