

5. 国内における本剤の使用状況について

公表論文等

A. 神経芽腫

(1) 梅田雄嗣, 他. 小児がん 37: 26-31, 2000

進行性神経芽腫に対し造血幹細胞移植行い再発例に対する治療成績を報告している. 10 例中 4 例にカルボプラチンを併用しているが投与量、投与期間に関しては記載がない.

(2) 大曾根真也, 他. 小児がん 38: 145-150, 2001

1 歳、神経芽腫にイホスファミド 1.8g/m²を 5 日間、カルボプラチン 400mg/m²を 2 日間、エトポシド 100mg/m²を 5 日間投与している. 他にもイホスファミド、シスプラチン、エトポシドを投与している. 腎障害を認めている. イホスファミドの総投与量が多く、カルボプラチンを併用し、低年齢の場合などは腎障害の出現に注意しなければならないと報告している.

(3) 鈴木孝, 他. 小児がん 38: 157-163, 2001

2 歳 8 ヶ月の男児, 進行神経芽腫の患児に厚生省班会議神経芽腫治療プロトコールご自家末梢血移植を施行したが再発した. この患児に再発後、カルボプラチン 300mg/m²を 5 日間、シクロホスファミドを 1.2g/m²を 1 日間投与している. その後、臍帯血移植を行ったが再発した.

(1) 橋井佳子, 他. 小児がん 41: 65-74, 2004

腹部原発進行神経芽腫に対し大量化学療法を行った 7 例を報告している. このうち 2 例に対しカルボプラチンを一部併用しているが投与量、投与期間に関しては記載がない.

B. 網膜芽腫

(1) 上田晴雄, 他. 小児がん 38: 178-182, 2001

2 例の転移再発性網膜芽腫に対してエトポシド 100mg/m²を 5 日間、カルボプラチン 160 mg/m²を 5 日間 3 コースを行った. 1 例は 3 コース後効果を認め、幹細胞移植を施行したが再々発し治療抵抗性となり死亡した. 他の 1 例には合計 11 コース施行しているが再発を繰り返している.

(2) 加藤陽子, 他. 小児がん 39: 518-521, 2002]

国立がんセンター眼科での 1 ヶ月より 2 歳 8 ヶ月までの患児 6 例, 進展度は眼球外に進展を認めない 5 例, 眼窩内に限局した眼球外に進展した 1 例であった. ビンクリスチン 1.5mg/m² (0.05mg/kg), エトポシド 150mg/m²を 2 日間, カルボプラチン 560mg/m²を 4 週毎に 2-6 コース施行し、随時局所療法を追加した. 初期化学療法には全例に効果を認めたが, 2 例に再発を認めた. 治療毒性は全例に骨髄抑制を認め 1 例のみ赤血球、血小板輸注を必要とした. 嘔吐, 下痢, 食欲不振などは全例に認めた. 4 例に軽度肝機能障害を認めた. 1 例に化学療法後ウイルス性肺炎を認めた.

(3) 浜田聡, 他. 小児がん 39: 547-552, 2002

診断時 6 ヶ月, 三側性網膜芽細胞腫の報告, 化学療法はエトポシド 100mg/m²を 5 日間, カルボプラチン 100 mg/m²を 5 日間を 2 コースと厚生省神経芽腫班会議プロトコール A1 の変法とし, シクロホスファミド 1200mg/m², ビンクリスチン 1.5 mg/m², ピラルビシン 40mg/m²とカルボプラチン 90mg/m²を 5 日間を 1 コース施行した. その後、幹細胞移植を行ったが, 再発を来し, 再

度を来たし、シクロホスファミド 1200mg/m²、エトポシド 500mg/m²、ピラルビシン 40mg/m²、カルボプラチン 500mg/m²を施行し効果を認めている。治療関連毒性に関しては記載がなかった。

(4) 浜田聡, 他. 小児がん 40:548-553, 2003

1999年1月より2003年1月まで診断された網膜芽細胞種 18例の報告。診断時年齢は2ヶ月より71ヶ月、片側性12例、両側性6例であった。化学療法は厚生省神経芽腫班会議プロトコール A1の変法とし、シクロホスファミド 1200mg/m²、ビンクリスチン 1.5 mg/m²、ピラルビシン 40mg/m²とカルボプラチン 90mg/m²を5日間を1コースとし、片側性は平均1.7回、両側性は平均2.5回施行された。レーザー治療を併用した。1例を除き、縮小効果を認めた。治療関連毒性に関しては記載がなかった。

C. ウイルムス腫瘍、その他の腎原発悪性腫瘍

(1) 田尻達郎, 他. 小児がん 35:487-492, 1998

Malignant Rhabdoid Tumor of the kidney (MRTK) に対して日本ウイルス腫瘍グループの Regimenn RTK を用いた治療を行った。エトポシド 3.3mg/kg を3日間、カルボプラチン 16.7mg/kg を2日間投与した。原発部位の摘出を行ったが、再発を来し腫瘍死した。

(2) 井上隆, 他. 小児がん 37:489-492, 2000

過去20年間に経験したウイルス腫瘍の治療成績の報告。ウイルス腫瘍の再発例にエトポシド、カルボプラチンを投与しその後幹細胞移植を行い生存中。MRTKの症例にエトポシド、カルボプラチン、ピラルビシンを併用したが死亡する。具体的な投与量や日数の記載はない。

(3) 福里吉充. 小児がん. 37:507-512, 2000

同時両側性ウイルス腫瘍に対する化学療法を先行し腎温存手術を行った8例について報告している。8例中2例にカルボプラチンを併用しているが投与量や投与期間についての記載はない。

(4) 塩沢裕介, 他. 小児がん 40:629-632, 2003

再発ウイルス腫瘍の一例。ウイルス腫瘍と診断しビンクリスチン、ドキソルビシン、コスゲン併用し治療を行い、腫瘍全摘術を行い化学療法は継続した。しかし肺に転移を認め、イホスファミド 3.0g//m²を2日間、カルボプラチン 400mg/m²を1日、エトポシド 100mg/m²を5日間投与し、これを1コースとして4コース行い、メルファラン 70mg/m²を2日間、エトポシド 150mg/m²を4日間、カルボプラチン 200mg/m²を4日間投与した。重篤な合併症の認めなく生存している。

D. 肝芽腫

(1) 大杉夕子, 他. 小児がん 36: 45-48. 1999

治療抵抗性肝芽腫に対し大量化学療法を施行した5例を報告している。2例に対し治療抵抗例に対しカルボプラチンを併用する化学療法を行っている。投与量、投与期間などについての記載はない。

(2) 藤原寿典, 他. 小児がん 40:214-218, 2003

先天性肝芽腫と診断され化学療法としてカルボプラチン 100mg/m²、ピラルビシン 7.5mg/m² 2日間を1コース投与した。その後、拡大右葉切除しカルボプラチン 100-160mg/m²、ピラルビシン

7.5-10mg/m² 2日間を5コース行い、無病生存中である。

E. ユーイング肉腫

文献は見つからない。

F. 頭蓋内胚細胞性腫瘍

(1) Matsutani M and the Japanese Pediatric Brain Tumor Study Group: 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。カルボプラチン-エトポシド療法を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)。

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、がん化学療法に十分な知識と経験を有する者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。とくに、再発例や難治例では、以前にシスプラチンなどの腎障害性の薬剤が大量に投与されていることもあり、このような症例にカルボプラチンを使用する際には、投与量、投与期間について特に留意する、べきと考える。

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. 神経芽腫

(1) Kung F.H, Desai S.J, Dickermann J.D et al. J Pediatr Hematol:265-269, 1995

米国 POG より Phase I/II の研究。21歳以下の再発難治性小児固形腫瘍 92人の患者にイホスファミド 1.5g/m² を3日間、エトポシド 100mg/m² を3日間、カルボプラチンを1日間投与する治療で、カルボプラチンの投与量を 300mg/m² から 25%ずつ増量しカルボプラチンの投与量を決定した。カルボプラチンの至適投与量は、635mg/m² に決定された。治療毒性は、好中球 1000以下は87%、5万以下の血小板減少は71%、細菌感染症は15%、肉眼的血尿は2%、ファンコニー症候群様1%あった。

(2) Cohn SL, Moss TJ, Hoover M, et al. Bone marrow Transplant 20: 541-551, 1997

1991年から1994年までの12人の1歳以上のpoor risk NBにカルボプラチンを含む多剤併用治療を行った。治療内容はChicago 1プロトコールとしてA:シスプラチン40 mg/m²×5, B:シクロホスファミド1 g/m²×2, とドキソルビシン35 mg/m², C:カルボプラチン500 mg/m²×1, イホスファミド1.8 g/m²×5, エトポシド150 mg/m²×5のA, B, Cを交互に2サイクル行なった。12人中6例が死亡し、5例が無病生存している。移植関連死は、認めてない。移植時に5例が細菌感染症、2人に真菌感染症を認めた。

(3) Katzen HM, Bowman LC, Brodner GM, et al. J Clin Oncol. 16: 2007-2017, 1998

米国POGの1987年から1996年までの臨床研究。0歳から12ヶ月までの110人の乳児神経芽腫。9243protocolではdiploidyであればカルボプラチン560 mg/m², エトポシド30 mg/m²×3とエトポシド100 mg/m²×5, イホスファミド1.6 g/m²を交互に行なった。1人はアンソラサイクリンによる心筋症で亡くなった。2人は敗血症で死亡した。

(4) Frappaz D, Perol D, Michon J, et al. Br J Cancer 87: 1197-1203, 2002

1992年より1995年まで25例のstage IVの神経芽腫の患者に対する治療成績の報告。LMCE5プロトコールは、初期治療はシクロホスファミド2g/m²×3, エトポシド50mg/m²×5のコースとエトポシド100mg/m²×5, シスプラチン40mg/m²×5のコースの治療を交互に2サイクル行い、手術を行う。反応良好群にはLMCE5A(エトポシド100mg/m²×5, カルボプラチン100mg/m²×5)を2コース行いメルファラン200mg/m²×1及び自家幹細胞移植を行う。反応不良群ではドキソルビシン90 mg/m²を投与しエトポシド100mg/m²×5, カルボプラチン100mg/m²×5を2コース行いメルファラン200mg/m²×1及び自家幹細胞移植を行う。結果は6年の無病生存率は8%であった。治療関連死は4%であった。

B. 網膜芽腫

(1) Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al. J Clin Oncol, 13:902-909, 1995

20人眼外進展性の網膜芽腫(年齢9-120ヶ月)に対するエトポシド100mg/m²とカルボプラチン160mg/m²の5日間の併用療法を2コース行った。治療毒性では、grade IVの好中球減少は、39回投与中23回認められた。血小板減少はgrade IIIが9回, grade IVは11回認められた。血小板輸注は12回必要であった。grade IVの貧血は2回認めた。全40コースで治療関連死は認めなかった。

(2) Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. 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。エトポシド(150 mg/m²5日間)本剤(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コース施行した。治療の副作用は軽微であった。

(3) 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。化学療法の内容は、ビンクリスチン1.5mg/m²(36ヶ月以下時0.05mg/kg)1日間, エトポシド150mg/m²(36ヶ月以下時5mg/kg)2日間, カルボプラチン560mg/m²(36ヶ月以下時18.6 mg/kg)1日間。全身の化学療法による毒性は、一時的な腹痛、嘔気、嘔吐、脱毛、骨髄抑

制等であった。中心静脈ラインを使用する事無く化学療法は遂行できた。重篤な感染症や腎障害等も認めなかった。治療を中止するような症例もなかった。

(4) Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. 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。エトポシド (150 mg/m² 2 日間) 本剤 (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 コース施行した。

治療関連死は認めなかった。83% に好中球減少を認めたが, 2 人しか赤血球輸注, G-CSF を併用しなかった。28% の患者に発熱や好中球減少を認めたが, 明らかな細菌感染は, 6 例 (9%) であった。大腸菌の敗血症が 1 人に認めた。食事接種困難例や脱水症やビンクリスチンによる副作用が 40% に認めた。4 人にビンクリスチンを減量することが必要であった。腎障害や聴力障害は認めなかった。

(5) 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, エトポシド (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。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。

(6) Honavar SG, Singh AD, Shields CL, et al. Arch Ophthalmol, 120:923-931, 2002

高リスクの網膜芽腫に対して照射後の化学療法の有効性についての報告。1974 年から 1999 年までの 80 人に対しての後方視的臨床研究。照射後の化学療法を施行したのは 46 人 (58%) であった。1994 年以前は, ビンクリスチン 1.5 mg/m², ドキソルビシン 60 mg/m² を 21 日毎に行う。1994 年以降はビンクリスチン 1.5 mg/m², カルボプラチン 560 mg/m², エトポシド 150 mg/m² × 2 を 28 日毎に 6 サイクル行った。重篤な化学療法による合併症は認めなかった。

(7) 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)。エトポシド (3.3 mg/kg (体重 10 kg 未満) もしくは 100 mg/m² (体重 10 kg 以上) 3 日間), 本剤 (18.6 mg/kg (体重 10 kg 未満) もしくは 560 mg/m² (体重 10 kg 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。毒性による治療関連死亡は 1 例であった。

C. ウイルムス腫瘍、その他の腎原発悪性腫瘍

(1) 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)。エトポシド (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。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。

(2) Kung F.H, Desai S.J, Dickermann J.D et al. J Pediatr Hematol:265-269, 1995

米国 POG より Phase I/II の研究。21 歳以下の再発難治性小児固形腫瘍 92 人の患者にイホスファミド $1.5\text{g}/\text{m}^2$ を 3 日間、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 日間、カルボプラチンを 1 日間投与する治療で、カルボプラチンの投与量を $300\text{mg}/\text{m}^2$ から 25% ずつ増量しカルボプラチンの投与量を決定した。カルボプラチンの至適投与量は、 $635\text{mg}/\text{m}^2$ に 決定された。治療毒性は、好中球 1000 以下は 87%、5 万以下の血小板減少は 71%、細菌感染症は 15%、肉眼的血尿は 2%、ファンコニー症候群様 1% あった。

(3) Cario MS, Shen V, Krailio MD, et al. J Pediatr Hematol 23:30-38, 2001

米国 CCG よりの難治性再発固形腫瘍患者 123 人に G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating factor) を併用しイホスファミド $1.8\text{g}/\text{m}^2$ を 5 日間、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日間、カルボプラチン $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 日間投与する。治療毒性は、grade4 の好中球減少は 88%、血小板が 2 万以下になるのは 82% 認め、血小板が 10 万以上に回復するには 27 日必要であった。62% (76/123) に発熱、抗生剤投与を認めた。G-CSF を併用すると grade3/4 の非血液毒性は見られなかった。grade3/4 の腎毒性は 2% 認めた。

(4) Abu-Ghosh A.M, Krailo M.D, Goldman S.C, et al. Ann Oncol, 13:460-469, 2002

米国 CCG による非常に予後不良（早期再発、予後不良組織型、腹部再発）なウイルス腫瘍 11 例に対する ICE 療法（イホスファミド $1.8\text{g}/\text{m}^2$ を 5 日間、カルボプラチン $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 日間、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日間）の効果の報告。診断時年齢は 13 ヶ月より 16 歳、平均 39 ヶ月であった。治療毒性は、血液学的毒性では gradeIV は 100% 認めた。非血液学的毒性では 5 例 45% に報告がある。敗血症性ショックは 46 サイクル中 3 回、6.5% 認めた。GradeIII の肝障害、低 K 血症、蛋白尿それぞれ 1 例に認めた。GradeII の尿細管障害も 1 例に認めた。1 例にイホスファミドによる慢性腎不全を発症した。GradeIII/IV の尿細管障害は認めなかった。治療関連死も認めなかった。

(5) Campbell AD, Cohn SL, Reynolds M, et al. J Clin Oncol 14:2885-2890, 2004

再発ウイルス腫瘍に対する再寛解導入と幹細胞移植の有効性についての検討。診断時平均年齢 4.8 歳の 13 例。7 例はシクロホスファミド $14.7\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 5 日間、または $500\text{mg}/\text{m}^2$ を 4 日間、エトポシド $3.3\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 5 日間、または $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日間、カルボプラチン $16.7\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を 5 日間または $500\text{mg}/\text{m}^2$ を 3 日間投与した。残りの 2 例は ICE（イホスファミド $1.8\text{g}/\text{m}^2$ を 5 日間、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2$ を 5 日間、カルボプラチン $400\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 日間）療法、1 例は ICE + ドキソルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2$ を投与した。すべて治療関連死はみとめなかった。

D. 肝芽腫

(1) 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 $700\text{mg}/\text{m}^2$ 、10 kg 未満で $25\text{mg}/\text{kg}$ 1 日）の後、カルボプラチン（体重 10 kg 以上で $700\text{mg}/\text{m}^2$ 、10 kg 未満で $25\text{mg}/\text{kg}$ 1 日）、5-FU（体重 10 kg 以上で $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 、10 kg 未満で $33\text{mg}/\text{kg}$ 3 日間）、ビンクリスチン（体重 10 kg 以上で $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、10 kg 未満で $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 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。進展例に対してエトポシド（体重 10 kg 以上で $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、10 kg 未満で $3.3\text{mg}/\text{kg}$ 3 日間）をシスプラチン（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。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。

(2)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(20mg/m² 5日間)イホスファミド(500mg/m²をbolusで1日、3g/m²を3日間持続投与)、ドキソルビシン(30mg/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、エトポシド(100mg/m² 4日間)と本剤(200mg/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stageIII/IVである。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grade3-4の急性毒性を61%に認めた。

(3) Perilongo G, Shafford E, Maibach G, et al. Eur J Cancer 40: 411-421, 2004

ヨーロッパにおける1995年10月より1998年5月まで135人に対する肝芽腫患児の大規模前向き治療成績の報告である。発症部位、転移の有無によりリスクを分類し標準リスク、高リスク群に分類され治療が行われている。標準リスク77人(平均16ヶ月)、高リスク58人(平均18ヶ月)であった。高リスク群に対しカルボプラチン500mg/m²を1日間、ドキソルビシン60mg/m²を2日間にかけて持続静注するコースとシスプラチン80mg/m²を24時間かけて投与するコースとを繰り返し行い。カルボプラチンとドキソルビシンのコースを3回終了し手術できる症例は行い、出来ない症例はさらにカルボプラチンとドキソルビシンのコースとシスプラチンのみのコースを3回行い手術の可能性を判断する。

治療毒性に関しては、高リスク群に関して58人の患者に対して計357例の投与機会があった。治療が予定より延期されたのは68回(19%)、好中球減少性発熱を認めたのは47例、明らかな感染症は44例(76%)、粘膜障害は21例(36%)、赤血球輸注15例(26%)、血小板輸注29例(50%)高カロリー栄養が必要であったのは18例(31%)であった。治療関連死は認めなかった。

E. ユーイング肉腫

(1)Kung F.H, Desai S.J, Dickermann J.D et al. J Pediatr Hematol:265-269, 1995

米国POGよりPhase I/IIの研究。21歳以下の再発難治性小児固形腫瘍92人の患者にイホスファミド1.5g/m²を3日間、エトポシド100mg/m²を3日間、カルボプラチンを1日間投与する治療で、カルボプラチンの投与量を300mg/m²から25%ずつ増量しカルボプラチンの投与量を決定した。カルボプラチンの至適投与量は、635mg/m²に決定された。治療毒性は、好中球1000以下は87%、5万以下の血小板減少は71%、細菌感染症は15%、肉眼的血尿は2%、ファンコニー症候群様1%あった。

(2)Cario MS, Shen V, Krailio MD, et al. J Pediatr Hematol 23:30-38, 2001

米国CCGよりの難治性再発固形腫瘍患者123人にG-CSF(Granulocyte Colony-Stimulating factor)を併用しイホスファミド1.8g/m²を5日間、エトポシド100mg/m²を5日間、カルボプラチン400mg/m²を2日間投与する。治療毒性は、grade4の好中球減少は88%、血小板が2万以下になる

のは 82%認め、血小板が 10 万以上に回復するには 27 日必要であった。62%(76/123)に発熱、抗生剤投与を認めた。G-CSF を併用すると grade3/4 の非血液毒性は見られなかった。grade3/4 の腎毒性は 2%認めた。

F. 頭蓋内胚細胞性腫瘍

(1) Casilda Balmaceda, et al, 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 に併用。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 germinoma 84%、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. 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: 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。カルボプラチン-エトポシド療法を 3-4 週ごとに 3 回繰り返す、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)。

7. 本剤の投与量の妥当性について

神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、ウイルス腫瘍、その他腎原発腫瘍、ユーイング肉腫、頭蓋内胚細胞腫瘍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は妥当であると判断した。

また、投与量については、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、妥当と考えられる用量および用法を設定した。

カルボプラチンをイホスファミド、エトポシドと併用する ICE 療法として Phase I 研究が小児固形腫瘍で行われている。(Marina NM, et al. J Clin Oncol 11: 554-560, 1993) 1990 年 2 月から 1991 年 3 月まで、治療抵抗性の 45 例(神経芽腫 10 例、ウイルス腫瘍 5 例、横紋筋肉腫 4 例、ユーイング肉腫 10 例、骨肉腫 2 例、上衣腫 2 例、その他 10 例)の小児固形腫瘍に対しカルボプラチンは 2mg/ml × min

を目標 AUC として投与開始し $2\text{mg/ml} \times \text{min}$ ずつ増量し、イホスファミド 2g/m^2 とエトポシド 100mg/m^2 を 2, 3 日目に投与した。カルボプラチンが $8\text{mg/ml} \times \text{min}$ に達したとき 20 回投与中 13 回の発熱を合併する好中球減少を認めた。これにより ICE 療法におけるカルボプラチンの投与量は $7\text{mg/ml} \times \text{min}$ と決定された。また前治療で頭蓋照射や大量のシスプラチン投与が行われている患児に関しては $6\text{mg/ml} \times \text{min}$ に減量することが決定された。非血液毒性に関しては、比較的軽度から中等度であった。血中 BUN の上昇が 10 回の投与で観察された。BUN 100mg/dl , Cr 6.6mg/dl まで上昇した患児の場合、カルボプラチンが $8\text{mg/ml} \times \text{min}$ で、かつバンコマイシン、アンホテリシン B などが併用されていた。11 例が尿細管アシドーシスを認めているが、10 例が、以前にシスプラチンの投与を受けていた。4 例がファンコニー症候群を発症したがこのうち 3 例は大量シスプラチン療法を受けていた。効果に関しては、2 例が完全寛解に至り、13 例が部分寛解に至っている。

一方、米国 POG (Kung F.H, et al. J Pediatr Hematol:265-269, 1995) よりも小児再発固形腫瘍に対して ICE 療法の Phase I / II の研究が報告されている。21 歳以下の再発難治性小児固形腫瘍 92 人の患者にイホスファミド 1.5g/m^2 を 3 日間、エトポシド 100mg/m^2 を 3 日間、カルボプラチンを 1 日間投与する治療で、カルボプラチンの投与量を 300mg/m^2 から 25% ずつ増量しカルボプラチンの至適投与量を決定した。21 日から 28 日の間隔で治療は行われた。ユーイング腫瘍 8 例、ウィルムス腫瘍患者の 10 例、神経芽腫 12 例、その他 55 例に投与した。寛解または部分寛解を認めたのはユーイング腫瘍 2 例、ウィルムス腫瘍 7 例、神経芽腫 7 例であった。カルボプラチンの至適投与量は、 635mg/m^2 に決定された。それぞれの薬剤単独か、または 2 剤組み合わせでは、これまで十分な効果が得られなかったが、イホスファミド、カルボプラチン、エトポシドを組み合わせた ICE 療法は非常に有効であった。治療毒性は、好中球 1000 以下は 87%、5 万以下の血小板減少は 71%、細菌感染症は 15%、肉眼的血尿は 2%、ファンコニー症候群様 1% であった。この報告では、ICE 療法をイホスファミド 1.5g/m^2 を 3 日間、エトポシド 100mg/m^2 を 3 日間、カルボプラチン 635mg/m^2 に 1 日間に決定された。

また、米国 CCG (文献 C-(2)) の ICE 療法では難治性再発固形腫瘍患者 123 人に G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating factor) を併用しイホスファミド 1.8g/m^2 を 5 日間、エトポシド 100mg/m^2 を 5 日間、カルボプラチン 400mg/m^2 を 2 日間投与する。ユーイング肉腫 16 例、横紋筋肉腫 15 例、ウィルムス腫瘍 4 例が含まれている。全生存割合は 51%、CR 率は 27% と良好な結果であった。治療毒性は、grade 4 の好中球減少は 88%、血小板が 2 万以下になるのは 82% 認め、血小板が 10 万以上に回復するには 27 日必要であった。62% (76/123) に発熱、抗生剤投与を認めた。G-CSF を併用すると grade 3/4 の非血液毒性は見られなかった。grade 3/4 の腎毒性は 2% 認めた。

以上より、現在、標準的に用いられている小児固形腫瘍に対する ICE 療法は、イホスファミド 1.5g/m^2 を 3 日間、エトポシド 100mg/m^2 を 3 日間、カルボプラチン 635mg/m^2 を 1 日間 とイホスファミド 1.8g/m^2 を 5 日間、エトポシド 100mg/m^2 を 5 日間、カルボプラチン 400mg/m^2 を 2 日間投与する方法が用いられている。

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。