

# 資料 4 - 1 0

候補品目 Cisplatin (肝芽腫)				
領域	対象疾患	併用療法	適応外の薬剤等	効能等の追加事項 (効能・効果、用法・用量)
小児	肝芽腫	vincristine, 5-fluorouracil, doxorubicin, ifosfamide	5-fluorouracil, doxorubicin, ifosfamide	肝芽腫 CDDP 100mg/m <sup>2</sup> CDDP 90mg/m <sup>2</sup> CDDP 80mg/m <sup>2</sup> over 24h
①無作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)				
<p>1) Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. J Clin Oncol 18: 2665-2675, 2000. 米国 CCG (Children's Cancer Group)と POG (Pediatric Oncology Group)の共同研究で無作為化比較試験結果の報告. Favorable histology を示した stage Iを除く全病期182例を対象とし, cisplatin, vincristine, fluorouracil の3剤(regimen A)と cisplatin, doxorubicin (持続静注)の2剤(regimen B)の2つの化学療法を施行する2群に無作為割付を行った. 全体での5年無イベント生存率は regimen A, B で各々57%, 69%であり統計学的には有意差は無かった(p=.09).</p> <p>2) Ortega JA, Krailo MD, Haas JE, et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Children's Cancer Study Group. J Clin Oncol 1991;9:2167. 米国 CCG からの報告. Cisplatin と doxorubicin の持続静注により初診時切除不能例の75%が治療に反応し、うち58%が治療後寛解を維持した。</p> <p>3) Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. Cisplatin, vincristine, and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group study. 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. Cisplatin, vincristine, 5-fluorouracil の併用療法を手術後4コース施行. 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。</p> <p>4) Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach—results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol 22: 3819-3828, 2000</p>				

## 資料 4 -- 1 0

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。対象には全病期の肝芽腫154例で、施行した化学療法は cisplatin と doxorubicin の併用化学療法。5年無病生存率は stage I, II, III, IV で各々100%, 83%, 56%, 46%であった。

- 5) von Schweinitz D, Byrd DJ, Hecker H, et al. Efficiency and toxicity of ifosfamide cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. Study Committee of the Cooperative Paediatric Liver Tumour Study HB89 of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology. Eur J Cancer 33:1243, 1997.

German Society for Paediatric Oncology and Haematology からの報告。全病期72例を対象とし、術後化学療法として ifosfamide, doxorubicin, cisplatin の併用療法を 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。

- 6) Fuchs J, Rydzynski J, von Schweinitz D, et al. Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma. A report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94. 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、ifosfamide, cisplatin, doxorubicin と, etoposide, carboplatin とから成る2つの併用化学療法を施行した。その結果、無イベント生存率は stage I, II, III, IV で各々89%, 100%, 68%, 21%であった。

### ②教科書

- 1) Vincent T. DeVita, Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6th Edition: Chapter 44 Cancer of childhood 44.2 Solid Tumor of Childhood

CCG と POG では小児の悪性肝疾患患者(肝芽腫と肝細胞がん)で doxorubicin と cisplatin の併用と cisplatin, vincristine, 5-fluorouracil の併用療法の無作為比較試験を実施した。これらの臨床試験における無病生存率や overall の生存率は各ステージでほぼ同様であったが、cisplatin, vincristine, 5-fluorouracil の併用療法の方が骨髄抑制が少なく、中心静脈栄養の期間が短く、薬剤関連死が少なく、無病生存率は stage I が 85%, stage II が 100%, stage III が 62%, stage IV が 23%であった。同様の成績はカナダや日本、ドイツから報告されている。これらの結果から、初回切除不能な症例においても、このような併用化学療法を実施することにより、切除が可能になりえることが示された。

- 2) Abeloff, Clinical Oncology, 2nd Edition

Children's Cancer Group (CCG) によれば cisplatin と doxorubicin の持続静注により初診時切除不能例の75%が治療に反応し、うち58%が治療後寛解を維持した。Pediatric Oncology Group (POG)でも cisplatin, vincristine, 5-fluorouracil の併用療法により、同様の成績を出している。この2つの臨床試験成績がCCGとPOG共同で比較検討された結果、無病生存率に有意差のないことが明らかにされ、95% (stages I and II)、60% (stage III)、25% (stage IV)であった。German Cooperative Pediatric Liver

## 資料 4 - 1 0

Tumor Study は肝芽腫に対する ifosfamide, doxorubicin, cisplatin の有効性を示し、全体の無病生存率で75%、III or IV に限っても67%の成績を示した。

3) Pizzo, Pediatric Oncology, 4th Edition

Recent Chemotherapy regimens for hepatoblastoma

Study group	Schema	Overall survival (length of follow up)	N	reference
Children's Cancer Group	CDDP 100mg/m <sup>2</sup> + Doxorubicin 20mg/m <sup>2</sup> , day1-4 を 4 course 行う。	67%(2yr)	26	169
Pediatric Oncology Group	CDDP 90mg/m <sup>2</sup> (course1), その後 CDDP 90mg/m <sup>2</sup> + VCR 1.5mg/m <sup>2</sup> + 5FU 600mg/me を 4 course(course2-5)行う。	67%(4yr)	60	170
International society of Pediatric oncology	CDDP 80mg/m <sup>2</sup> over 24h + Doxorubicin 60mg/m <sup>2</sup> , over48h を 4 course 行い、手術を行い、術後2course 行う。	75%(5yr)	154	171
German Society of Pediatric Oncology and Hematology	IFO 3.5g/m <sup>2</sup> + CDDP 100mg/m <sup>2</sup> + Doxorubicin 60mg/m <sup>2</sup> を 2- 4 course 行い、手術。術後2course 行う。	75%(64ヶ月)	72	172

4) Behrman: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed.

肝芽腫に対しては Cisplatin+VCR+5FU または doxorubicin の組み合わせが有効で、完全切除後の治癒の可能性が増加する。

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

1) Perilongo G, Shafford E, Plaschkes J. SIOPEL trials using preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. LANCET Oncol 1: 94-100, 2000.

ヨーロッパを中心とした国際多施設共同治療研究グループである SIOP (International Society of Pediatric Oncology) における、肝芽腫の治療研究シリーズ SIOPEL に関する総説。1990年に始まった同治療研究は本総説公表時には3つ目が開始されているが、化学療法は一貫して cisplatin 単剤ないしは cisplatin と doxorubicin 2剤の併用療法である。

2) Herzog CE, Andrassy RJ, Eftekhari F. Childhood cancers: Hepatoblastoma. The Oncologist 5: 445-453, 2000.

## 資料 4 -- 1 0

米国 CCG と POG の共同治療研究報告である上記①の 1) と、ドイツの治療研究報告である上記①の 5) を引用して、肝芽腫に対する代表的併用化学療法であることが述べられている。

### ④学会あるいは組織・機構の診療ガイドライン

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

[http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/childliver/healthprofessional/#Section\\_80](http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/childliver/healthprofessional/#Section_80)

#### stage I and II の肝芽腫

Cisplatin を中心とした化学療法により stage I と stage II では 90% 以上の生存率である。手術前に doxorubicin/cisplatin による化学療法を行うことでほぼ同等の成績が報告されている (5 年の無病生存率 88%)。肝芽腫に対する cisplatin/vincristine/fluorouracil と cisplatin/doxorubicin の無作為の臨床試験の結果はほぼ同等であったが、前者の方が副作用が少なかった。

#### stage III の肝芽腫

診断時切除不能な場合でも cisplatin を中心とした化学療法により、75% の患者が切除可能になり、60-65% の患者が無病生存している。無作為比較試験により cisplatin/vincristine/fluorouracil と cisplatin/doxorubicin は同等の効果であることが示されたが、前者の方が副作用は軽かった。しかしながら、doxorubicin/cisplatin を含む治療法の場合であっても、投与量や治療スケジュールによっては副作用が少ない場合もあった。進行期の肝芽腫では、この他に ifosfamide, cisplatin, doxorubicin の組み合わせも使用されている。これら術前の化学療法によっても切除が可能にならない場合には cisplatin と etoposide の大量療法など別の化学療法や、放射線療法、動注療法、肝移植を考慮する。

#### Stage IV の肝芽腫

doxorubicin/cisplatin 療法により初発時転移のあった患者の 50% 以上が診断から 5 年後に生存している。無作為比較試験により cisplatin/vincristine/fluorouracil と cisplatin/doxorubicin は同等の効果であることが示されたが、前者の方が副作用が軽かった。進行期の肝芽腫では、この他に ifosfamide, cisplatin, doxorubicin の組み合わせも使用されている。化学療法によっても切除可能にならない場合には別の治療 (例えば cisplatin with etoposide, の大量療法) を行う。標準治療である cisplatin/vincristine/fluorouracil または doxorubicin/cisplatin の組み合わせによる治療を 4 コース実施した後、外科的に腫瘍を全摘する。全摘できた場合さらに 2 コース同様の化学療法を実施する。もし全摘ができなかった場合には別の治療を行う。

資料 4 - 1 0

候補品目 Cisplatin (横紋筋肉腫)				
領域	対象疾患	併用療法	適応外の薬剤等	効能等の追加事項 (効能・効果、用法・用量)
小児	横紋筋肉腫	vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, ifosfamide	actinomycin D, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, ifosfamide	横紋筋肉腫 CDDP 90 mg/m <sup>2</sup> CDDP 100 mg/m <sup>2</sup>
①無作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)				
<p>1) Baum ES, Gaynon P, Greenberg L, et al. Phase II trial cisplatin in refractory childhood cancer: Children's Cancer Study Group report. Cancer Treat Rep. 198; 65: 815-822. 114 人の治療抵抗性の小児固形腫瘍患者に対し, Cisplatin の投与を行った。横紋筋肉腫 3 例を含む 18 例で response を認めた。</p> <p>2) Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. 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 (vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide), VAC + doxorubicin + cisplatin, VAC + doxorubicin + cisplatin + etoposide の 3 群での RCT を行った。Group III では 5 年 PFS がそれぞれ 70%, 62%, 56%, OS がそれぞれ 70%, 63%, 64% であり, Group IV では 5 年 PFS がそれぞれ 27%, 27%, 30%, OS 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。</p> <p>3) Flamant F, Rodary C, Rey A, et al. Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcomas in childhood and adolescence. Results of the second study of the International Society of Paediatric Oncology: MMT84. 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 (ifosfamide, vincristine, actinomycin D)療法後の反応不良例に対して, DP 療法(doxorubicin, cisplatin)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。</p>				
②教科書				
<p>Wexler LH, Crist WM, Helman LJ. Principles of chemotherapy, Combined-Modality Therapy, TREATMENT, Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and practice of pediatric oncology. LIPPINCOTT WILLIAMS &amp; WILLKINS; Philadelphia; 2002. p953-956. Cisplatin, etoposide ならびに dacarbazine が単剤もしくは様々な併用療法で, 本疾患に対し抗腫瘍活性を持つことが最近の 20 年間で示されてきたと記載され</p>				

## 資料 4 - 10

ている。また、米国 IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) の臨床研究を引用し、IRS-III において cisplatin と etoposide 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。

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

1) Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: A selected review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23: 215-220.

米国 IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) で施行されてきた前方視的多施設共同治療研究の総説。横紋筋肉腫において cisplatin は単独または他剤との併用で有効である。ただし IRS-III において cisplatin を含んだ治療スケジュールは VAC (vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide) 単独に対する優位性を認めなかった。

2) Dagher R, Felman L. Rhabdomyosarcoma: an overview. Oncologist 4: 34-44, 1999.

上記①の 2) を引用し cisplatin は group III と IV の横紋筋肉腫において結果を改善しなかったと記載されている。一方、doxorubicin と cisplatin は一部の横紋筋肉腫症例に対しては VAC (vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide) 療法に追加する意味があるかもしれない、とも記載がある。すなわち、米国 IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)-III において group I と II の胞巣型横紋筋肉腫では、VAC 療法に doxorubicin と cisplatin 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二倍となることが記載されている。

### ④ 学会あるいは組織・機構の診療ガイドライン

資料4-10

候補品目 Cisplatin (髄芽腫)				
領域	対象疾患	併用療法	適応外の薬剤等	効能等の追加事項 (効能・効果、用法・用量)
小児	髄芽腫	vincristine, etoposide, ifosfamide, methotrexate, cytarabine	etoposide, ifosfamide, methotrexate, cytarabine	髄芽腫 CDDP 40mg/m <sup>2</sup> , 3日間 CDDP 75mg/m <sup>2</sup> , 1日間
①無作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)				
<p>1) Kortmann RD et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: Results of the German prospective randomized trial HIT '91 Int J Rad Oncol 46:269-279, 2000.</p> <p>The German Society of Pediatric Hematology and Oncology (GPOH)からの多施設共同無作為化比較試験の報告。対象症例数は184例。Cisplatinを含む維持化学療法を施行する群とそうでない群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年無再発生存率は維持療法群施行群と未施行群とで各々78%, 65%と有意差(P&lt;.03)をもって維持療法群が優れていた。</p> <p>2) Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: a Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol 17: 2127-2136, 1999.</p> <p>米国CCGからの報告。対象は播種の無い髄芽腫71例で、放射線治療による治療終了後の神経学的後遺症を軽減する目的で、照射線量を減量しlomustine, vincristine, cisplatinから成る化学療法を併用した前方視的単一アーム研究。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。</p> <p>3) Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. J Neurosurg 81: 690-698, 1994.</p> <p>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、cisplatin, CCNU, vincristine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。</p>				
②教科書				

## 資料 4 - 1 0

Strother DR, Pollack IF, Fisher PG, et al. Chemotherapy, Treatment, MEDULLOBLASTOMA, TUMORS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds).

Principles and practice of pediatric oncology. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILLKINS; Philadelphia; 2002. p782-783.

髄芽腫に対しては, cisplatin と vincristine, cisplatin と etoposide, cisplatin と vincristine と cyclophosphamide などの組み合わせが, 抗腫瘍効果を持つことが確認されている, と記載されている。

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

Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. Lancet Oncol 5: 209, 2004.

### Results of clinical trials in medulloblastoma

Trial	Accrual period	Eligible patients	Treatment (Gy, posterior fossa/ craniospinal axis)	Progression-free survival at 5 years (%)	P
<b>Average risk</b>					
HIT'91	1991-97	1181	Ifosfamide, etoposide, methotrexate, cisplatin, cytarabine preradiation vs vincristine, lomustine, cisplatin postradiation	65 vs 78	<0.03
SIOP III	1992-2000	179	Radiation vs vincristine, etoposide, carboplatin, cyclophosphamide preradiation	60 vs 74	0.036
CCG9892	1990-94	65	Vincristine, lomustine, cisplatin postradiation	79	...
SJBM'96	1996-99	34	High-dose cyclophosphamide, cisplatin, vincristine postradiation	94	...

### High risk



資料 4 - 1 0

CCG921	1986-92	203	Eight drugs in 1 day preradiation and postradiation vs vincristine, lomustine, prednisolone postradiation	43 vs63	0.006
SJBM'96	1996-99	19	Topotecan window preradiation then high-dose cyclophosphamide, cisplatin, vincristine	84	...
Limited institution	1983-93	15	Vincristine, lomustine, cisplatin postradiation	67	...
CHOP/CNMC/CMCD					
<b>④学会あるいは組織・機構の診療ガイドライン</b>					
Childhood Liver Cancer (Physician Data Query®): Treatment, National Cancer Institute					
<a href="http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/childmedulloblastoma/healthprofessional/">http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/childmedulloblastoma/healthprofessional/</a>					
“Untreated Childhood Medulloblastoma”の項に, “average risk”には①の2), “poor risk”には①の3)を引用し, 化学療法を施行すべき事が記載されている.					