

抗がん剤報告書（案）：イホスファミド（小児）

1. 報告書の対象となる療法等について

| | |
|-----------------|--|
| 療法名 | イホスファミドを含む多剤併用化学療法併用 |
| 未承認効能・効果を含む医薬品名 | イホスファミド |
| 未承認用法・用量を含む医薬品名 | イホスファミド |
| 予定効能・効果 | 小児悪性固形腫瘍(神経芽腫、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、肝芽腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽腫など) |
| 予定用法・用量 | <p>薬剤名 用法・用量</p> <p>イホスファミド</p> <p><u>1日、1.5～3g/m²を3～5日間連日点滴静注するのを1コースとし、末梢白血球の回復を待つて3-4週毎に反復投与する。</u></p> <p>投与量に関して、これまでの添付文章では、1日、1.5～3g (30～60mg/kg) となっていたが、今回無作為化比較試験等の公表論文(2-①で示した論文)では、全て投与量は体表面積換算となっており、公知の事項と考え、投与量は、1日、1.5～3g/m²が妥当と考え設定した。併用療法の場合も上記の用法・用量の範囲内で行うが、年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量を行う。1コースにおける総投与量が10g/m²を越えないよう、また1患者に対する全治療コースの総投与量は、80g/m²を越えないようにする。</p> <p>肥満患者に対する標準体重換算を用いた投与量の修正を支持する根拠はないが、極度の肥満の場合は安全性を考慮して減量すること</p> |

用法・用量等に関する参考情報
(未承認薬剤については、ドキソルビシン、エトポシド、イホスファמידについては、今回の報告書で対応)

本報告書に取り上げる論文・総説・教科書等から引用可能で、かつ各疾患における代表的な併用療法と考えられるレジメンを以下に示す。

A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

イホスファמיד・エトポシドの併用療法: IE 療法

イホスファמיד 1.8g/m² 点滴静注 5 日間 (第 1~5 日)

エトポシド 100mg/m² 点滴静注 5 日間 (第 1~5 日)

B. 横紋筋肉腫

ビンクリスチン・アクチノマイシン D・イホスファמידの併用療法: VAI 療法

ビンクリスチン 1.5mg/m² (最大 2mg) を第 1 日に静注

アクチノマイシン D0.0015mg/kg/日を第 1~5 日に静注

イホスファמיד 1.8g/m² 点滴静注 5 日間 (第 1~5 日)

ビンクリスチン・イホスファמיד・エトポシドの併用療法: VIE 療法

ビンクリスチン 1.5mg/m² (最大 2mg) を第 1 日に静注

イホスファמיד 1.8g/m² 点滴静注 5 日間 (第 1~5 日)

エトポシド 100mg/m² 点滴静注 5 日間 (第 1~5 日)

C. 神経芽腫

イホスファמיד・シスプラチン・ドキソルビシン・エトポシドの併用療法: CIDE 療法

シスプラチン 40mg/m² 24 時間持続点滴静注 4 日間

イホスファמיד 2.5g/m² 点滴静注 4 日間

ドキソルビシン 10mg/m² 24 時間持続点滴静注 4 日間

エトポシド 125mg/m² 24 時間持続点滴静注 4 日間

(4 剤すべて第 1~4 日に投与する)

D. 網膜芽腫

イホスファמיד・エトポシド: IE 療法 (A 参照)

E. 肝芽腫

イホスファמיד、シスプラチン、ドキソルビシンの併用療法

イホスファמיד 1g/m² 点滴静注 3 日間 (第 1~3 日)

シスプラチン 20mg/m² 点滴静注 5 日間 (第 1~5 日)

ドキソルビシン 30mg/m² 静注 2 日間 (第 1, 2 日)

F. 腎芽腫

イホスファמיד、カルボプラチン、エトポシドの併用療法: ICE 療法

イホスファמיד 1.8g/m² 点滴静注 5 日間 (第 1~5 日)

エトポシド 100mg/m² 点滴静注 5 日間 (第 1~5 日)

カルボプラチン 400mg/m² 点滴静注 2 日間 (第 4, 5 日)

G. 上記 A-F の 6 疾患のうち、難治例や再発例の第 2 選択療法

イホスファמיד、カルボプラチン、エトポシドの併用療法: ICE 療法 (F 参照)

2. 公知の取扱いについて

① 無作為化比較試験等の公表論文（以下の論文は、文献として以下の文章中に使用する）

本報告書に記載した論文は、米国 National Institute of Health の機関である National Center for Biotechnology Information 内にある文献データベース National Library of Medicine の PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) にアクセスし、Review, Randomized Controlled Trial, Practice Guideline, Meta-analysis, Editorial, Clinical Trial 別に、各疾患名をキーワードとして chemotherapy と掛け合わせ検索した。その中で、本報告書の趣旨に関係が無いもしくは関係が薄い論文は選択せず、症例数が多い論文や各疾患に対する治療法開発の歴史から考えて特に重要と思われる論文を重点的に抽出した。

A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

- (1) Grier HE, et al. New Engl J Med 348: 694-701, 2003
- (2) Wexler L, et al. Cancer 78:901-911, 1996
- (3) Shanker AG, et al. Eur J cancer 35: 1698-1704, 1999
- (4) Paulussen M, et al. J Clin Oncol 19: 1818-1829, 2001.
- (5) Kolb EA, et al. J Clin Oncol 21:3423-3430, 2003
- (6) Picci P, et al. J Clin Oncol 15:1553-1559, 1997
- (7) Burdach S, et al. J Clin Oncol 21: 3072-3078, 2003
- (8) Bacci G, et al. J Clin Oncol 18:4-11, 2000
- (9) Kung FE, et al. J Pediatr Hematol Oncol 17:265-269

B. 横紋筋肉腫

- (1) Pappo AS, et al. Cancer 71: 2119-2125, 1993 (Phase II)
- (2) Miser JS, et al. J Clin Oncol 5: 1191-1198, 1987 (Phase II)
- (3) Crist WM, et al. J Clin Oncol 19: 3091-3102, 2001 (Phase III RCT)
- (4) Philip P et al. J Pediatr Hematol Oncol 23: 225-233, 2001 (Phase II window)
- (5) Jack von H, et al. Cancer 75:2966-2970, 1995
- (6) Arndt C, et al. J Pediatr Hematol Oncol 19:225-233, 1997
- (7) Sandler E, et al. Med Pediatr Oncol 37:442-448, 2001

C. 神経芽腫

- (1) Matthay KK, et al. N Engl J Med 341:1165-1173, 1999 (Phase III RCT) (CCG3891)
- (2) Matthay KK, et al. J Clin Oncol 16: 1256-1264, 1998
- (3) Katzen HM, et al. J Clin Oncol 16: 2007-2017, 1998
- (4) Kletzel M, et al. J Clin Oncol. 20: 2284-2292, 2002
- (5) Cohn SL, et al. Bone marrow Transplant 20: 541-551, 1997

D. 網膜芽腫

- (1) Antoneli CB, et al: Cancer. 98:1292-8, 2003

- (2) Pratt CB, et al. Med Pediatr Oncol 13:330-333, 1985
- (3) Pratt CB, et al. Cancer Treat Rep 71:131-135, 1987
- (4) Schjwartzman E, et al. Cancer Chemother Pharmacol 24:s11-s12, 1989

E. 肝芽腫

- (1) Von Schweinitz D, et al. : Eur J Cancer. 33:1243-9, 1997
- (2) Fuchs J. et al. Cancer95:172-82, 2002
- (3) Von Schweinitz D, et al. J Pediatr Surg 30:845-852, 1995
- (4) Jack von H, et al. Cancer 75:2966-2970, 1995
- (5) Von Schweinitz D et. al. Med Pediatr Oncol 38:104-108, 2002
- (6) Dower NA, et al. Med Pediatr Oncol 34:132-135, 2000

F. 腎芽腫

- (1) Tournade MF, et al. J Clin Oncol 19: 488-500, 2001
- (2) Kaplapurakal JA, et al. Lancet Oncol 5: 37-46. 2004
- (3) Abu-Ghosh AM, et al. Ann Oncol 13:460-469, 2002
- (4) Neyssa M, et al. Am J Pediatr Hematol Oncol 16:296-300, 1994
- (5) Jeffrey S. D, et al. J Pediatr Hematol Oncol 24:192-198, 2002
- (6) Paul G, et al. J Clin Oncol 7: 638-647, 1989
- (7) Jack von H, et al. Cancer 75:2966-2970, 1995
- (8) Waldron PE, et al. J Pediatr Hematol Oncol 21:53 -7, 1999

② 教科書

A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

- (1) Philip A. Pizzo/David G. Polack : Principles and Practice of Pediatric Oncology
4th edition 2002 p895-937

限局例

1960年代はシクロフォスファミド、アクチノマイシンD、ビンリスチンが用いられていた。非転移性症例に関しては米国の Children's Cancer Study Group (CCSG) ではビンリスチン、アクチノマイシンD、シクロフォスファミド(VAC)が併用され、さらに、これらにドキソルビシンが併用されるようになって5年無病生存率が40-60%に達した。さらにはビンリスチン、アクチノマイシンD、シクロフォスファミド(VAC)にイホスファミドが併用され、さらに予後が改善している。具体的な投与量、期間、副作用などの記載はなかった。

転移例

1975-77年における Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRS) のVACにドキソルビシンを加えたレジメンでは3年EFSでは最大30%程度であった。Multicenter French Society of Pediatric Oncology (SFOP)の臨床研究での3年無イベント生存率は、20%であった。さらにエトポシド、イホスファミドを加えた治療でも改善は、見られなかった。Children's Cancer Group (CCG)の最近の研究ではVDCに2サイクルのエトポシド、イホスファミドを施行後メルファラン、エトポシドの大量化学療法後全身放射線照射施行し自家幹細胞輸注を行ったが32人中の2年間無イ

ベント生存率は16%で、これまでの化学療法に比べて改善が見られなかった。

具体的な投与量、期間、副作用などの記載はなかった。

(2) DeVita VT et al: Cancer Principles & Practice of Oncology 6th edition 2003, p2177-2182

米国 Children's Cancer Group (CCG), Pediatric Oncology Group (POG)の研究において、限局例では、ビンリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、アクチノマイシンDの4剤にイホスファミド、エトポシドを加えた治療と4剤との治療成績を比較し、5年無病生存率は68%と52%で、これまでの4剤にイホスファミド、エトポシドを加えた治療のほうが優れていることを記載している。現在、治療量を増量しこれまでの治療期間を48週から30週に短くする臨床試験が行われている。

B. 横紋筋肉腫 (RMS)

1) Philip A. Pizzo/David G. Polack : Principles and Practice of Pediatric Oncology 4th edition 2002 p939-971

イホスファミドの有効性、及び IRS-IVの結果イホスファミドを含んだVAI (ビンリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド) や VIE (ビンクリスチン、イホスファミド、エトポシド) 療法が横紋筋肉腫における標準的治療レジメンである VAC 療法と同等の効果であったことを記載されている。

また、欧州の International Society of Pediatric Oncology (SIOP) では、限局性の186例のRMSを治療した。IVA (イホスファミド、ビンリスチン、アクチノマイシンD) 療法を3コース施行後外科切除を行い、その後6-10コースIVAを行う。5年無病生存率は、53%、全生存率は、68%であった。

German Soft Tissue Sarcoma Study (GWS-86)では、4剤 (ビンリスチン、ドキソルビシン、イホスファミド、アクチノマイシンD) を用いて251例のRMSの治療を行っている。治療期間は16週より40週と様々であるが、5年無病生存率は60%で、転移の無い症例に限れば68%と良好である。

具体的な投与量、期間、副作用などの記載はなかった。

2) DeVita VT et al: Cancer Principles & practice of oncology 6th edition 2003, p2185- 2193

上記1)と同様に IRS-IVの結果イホスファミドを含んだVAI や VIE 療法が横紋筋肉腫における標準的治療レジメンである VAC 療法と同等の効果であったことが記載されている。

C. 神経芽腫

(1) Philip A. Pizzo/David G. Polack : Principles and Practice of Pediatric Oncology 4th edition 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、イホスファミドなどが14~54%に完全寛解または部分寛解を達成しており、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 150 mg/m²×7, ドキソルビシン 35 mg/m²の組み合わせで 59%、シスプラチン 90 mg/m², テニポシド 100 mg/m²で 64%、シスプラチン 60 mg/m², ドキソルビシン 30 mg/m², エトポシド 100 mg/m²×2, シクロホスファミド 900 mg/m²×2 で 76%、シスプラチン 40 mg/m²×5, エトポシド 100 mg/m²×3, シクロホスファミド 150 mg/m²×7, ドキソルビシン 35 mg/m²で 77%、シスプラチン 90 mg/m², エトポシド 100 mg/m², シクロホスファミド 150 mg/m²×7, ドキソルビシン 35 mg/m²で 68%等優れた結果を認めている。

D. 網膜芽腫

(1) Abeloff, Clinical Oncology, 2nd Edition, pp2387-2389

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。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, 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。

E. 肝芽腫

(1) Philip A. Pizzo/David G. Polack : Principles and Practice of Pediatric Oncology
4th edition 2002 pp847-864

German Society of Pediatric Oncology and Hematology グループでは、切除不能な HCC に対しイホスファミド 3.5g/m², シスプラチン 100mg/m², ドキソルビシン 60mg/m²を併用全生存率 75%と良好な結果を得ている。

F. 腎芽腫

(1) Philip A. Pizzo/David G. Polack : Principles and Practice of Pediatric oncology
4th edition 2002 pp865-893

エトポシドとイホスファミドの併用は、予後良好組織型 (favorable histology) のウイルムス腫瘍や明細胞肉腫に対して極めて有効である。

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

A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

(1) Rodoriguez-Galindo C, et al: Med Pediatr Oncol 2003;40: 276-287

各臨床研究グループのこれまでの治療プロトコール結果が、限局例、転移例別にまとめて書かれている。最近の報告でイホスファミドが関係したものをだけを列記する。

限局例

Children's Cancer Group (CCG), Pediatric Oncology Group (POG)によって行われた研究(1988-1993)では VACD(ビンリスチン、ドキソルビシン、アクチノマイシン、シクロホスファミド)単独と VACD と IE(イホスファミド、エトポシド)の交互療法を比較し5年全生存率は 53%と 68%と VACD と IE の交互療法が優れていた。

St. Jude 小児病院の研究(1987-1991)では 26 人の IE 療法の window 治療を行った。その後 VACD 療法を加えた。Window 治療の臨床的効果(画像検査での改善)は 96%で、IE 療法の優れた効果を認めた。

CESS (Multicenter Cooperative Ewing's Sarcoma Study) の研究 (1986-1991) : 全症例 301 人。標準リスク患者には、VACD (ビンリスチン、アクチノマイシンD、シクロホスファミド、ドキソルビシン) 療法、高リスク患者には、VAID (ビンリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド、ドキソルビシン) 療法をおこない、5年生存率は52%、51% (10年生存率) と同等であった。(文献 A-4)

UKCCSG/MRC (United Kingdom Children Study Group/ Medical Research Council Ewing's Sarcoma study) (1987-1993) 201 人に VAID (ビンリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド、ドキソルビシン) 療法を行い5年全生存率は、62%であった。

EICESS (European Multicenter Cooperative Ewing's Sarcoma Study) : 470 人に対し標準リスク患者には、VAID/ VACD, 高リスク患者には VAID/EVAID (エトポシド、ビンリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド、ドキソルビシン) を行い、5年全生存率は 79%/71%、54%/62% であった。

転移例 (造血幹細胞移植を含まない)

Children's Cancer Group (CCG), Pediatric Oncology Group (POG) (1988-1993) : 121 人に対して VACD (ビンリスチン、ドキソルビシン、アクチノマイシン、シクロホスファミド) 単独と VACD と IE (イホスファミド、エトポシド) の交互療法を比較し5年全生存率は、合計で5年無病生存率は19%と低値であった。IE を追加したが効果を認めなかった。

EICESS (European Multicenter Cooperative Ewing's Sarcoma Study) (1990-1995) 171 人に対して VAID (ビンリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド、ドキソルビシン) 療法にエトポシドを加えるかまたは加えない方法で行ったが、5年無病生存率 27% であった。

Children's Cancer Group (CCG), Pediatric Oncology Group (POG) (1988-1993) : VACD (ビンリスチン、ドキソルビシン、アクチノマイシン、シクロホスファミド) に IE (エトポシド、イホスファミド) を行ったが、5年無病生存率 26% であった。この治療で治療関連による急性骨髄性白血病が 22.7% 発症している。

文献中には、具体的な投与量、期間、サイクル等の記載はなかった。

B. 横紋筋肉腫

(1) Raney RB, et al. J Pediatr Hematol Oncol ;23: 215-220., 2001

Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) I~IV の4つの研究結果に関してまとめた総説にて、イホスファミドの有効性、及び IRS-IV の結果イホスファミドを含んだ VAI や VIE 療法が横紋筋肉腫における標準治療レジメンである VAC 療法と同等の効果であったことを記載している。再発 RMS に対してのエトポシドとイホスファミドの併用は、非常に効果を認めた。IRS-IV では、VAI (ビンリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド)、VIE (ビンリスチン、イホスファミド、エトポシド) 療法の比較を行っている。腎障害の発生を考えイホスファミドの総量を $72\text{g}/\text{m}^2$ と考え4サイクルの治療とした。3年全生存率は、83%と87%で差を認めなかった。

(2) Fulfarò F, et al, Oncology; 65 (supple2) :21-30, 2003

Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) では、VAC 療法が標準的な治療法と考えられている。IRS-IV では、VAI (ビンリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド)、VIE (ビンリ

スチン、イホスファミド、エトポシド)療法の比較を行って同等の成績を得ている。VACVAI, VIEの骨髄障害性をまとめている。シクロホスファミドは $2.2\text{g}/\text{m}^2$ 、イホスファミド $9\text{g}/\text{m}^2$ ($1.8\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間)投与している。毒性死亡はそれぞれ 8/87, 9/124, 3/62 人であった。

一方、欧州 International Society of Pediatric Oncology (SIOP)では、標準リスク群に対し IVA(イホスファミド、ビンリスチン、アクチノマイシンD)療法を27週施行する。一方 high-risk では VAIA(ビンリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド、ドキソルビシン)療法と CEVAIE (カルボプラチン、エピルビシン、ビンリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド)療法を27週行っている。

また、難治例、再発例に対する第2選択の治療として ICE(イホスファミド・カルボプラチン・エトポシド)が用いられる。

C. 神経芽腫

(1) Weinstein JL et al. Oncologist 8, 278-292, 2003

米国の Children's Oncology Group (COG)による神経芽腫のリスク分類の中間リスク群では、1歳未満の hyperdiploid 群ではドキソルビシンとシクロホスファミドによる化学療法が、また diploid 群ではドキソルビシンとシクロホスファミドにシスプラチンとテニポシドによる化学療法が行われ、それぞれの11年生存率が94%および52%と良好である。一方1歳以上の intermediate risk 群では、ドキソルビシンとシクロホスファミドにシスプラチンとエトポシドによる化学療法が4~8コース行われ良好な成績が得られている。予後不良の高リスク群では強化した寛解導入化学療法に大量化学療法による地固め療法および、自家造血幹細胞移植により予後の改善が図られている。化学療法としては CCG3891 研究や LMCE3 研究などではドキソルビシンとシクロホスファミド、シスプラチン、エトポシド、イフォマイド、ビンクリスチンなどの多剤による併用療法が行われている。これらにより寛解導入率は70~80%に改善した。しかし半数以上の患者が再発するのが現状であり、大量化学療法まで行った群での予後は、CCG3891 研究では3年EFSで34%、ヨーロッパのEBMTRの成績では5年生存率は33%と以前よりは改善が見られているが、まだまだ不十分であり更なる改善が望まれる。

D. 網膜芽腫

(1) Schouten von-Meeteren A. Y. N. Med Pediatr Oncol. 38 :428-438, 2002

19の単一薬剤による治療効果について書かれている。イホスファミドでは $1.6\text{g}/\text{m}^2$ を5日間、 $3\text{g}/\text{m}^2$ を2日間投与している報告がある。

E. 肝芽腫

Schnater JM. et al: Cancer 98:668-78, 2003

イホスファミドを用いている German Study Group につて触れているが、具体的には薬剤名、投与量等の記載はない。

F. 腎芽腫 (Wilms 腫瘍)

(1) Kaplapurakal JA, et al.: THE LANCET Oncol 5: 37-46, 2004

(2) Jurgens H, et al. Seminar Oncol 16(1 Suppl 3):46-50, 1989

イホスファミド $1.6\text{g}/\text{m}^2$ 5日間、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2$ 5日間を再発 Wilms 腫瘍の患者に投与し

15%は、CR、54%は、PR を得た。20%の患者に何らかの糸球体障害や尿細管障害を認めた。21 人の Wilms 腫瘍の患者にイホスファミド 3g/m² を 2 日間連続に 0, 15, 30 日目に投与した。出血性膀胱炎を 3 人に認めた以外、腎障害等は認めなかった。

④ 学会又は組織・機構の診療ガイドライン

A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

アメリカ National Cancer Institute の Cancer.gov 上のガイドラインの PDQ:

限局例の米国での標準的治療は、ビンクリスチン、アドリアシン、エンドキサンの単独療法よりイホスファミド、エトポシドを加えた併用療法の方が、予後の改善が認められる。しかし、転移例に関しては前述の標準的治療では十分な結果を得られていない。また、大量化学療法や全身放射線照射を併用した造血幹細胞移植の有効性は明確ではない。

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/ewings/patient/>

B. 横紋筋肉腫

(1) アメリカ National Cancer Institute の Cancer.gov 上のガイドラインの PDQ:

イホスファミドの有効性、及び IRS-IV の結果イホスファミドを含んだ VAI や VIE 療法が横紋筋肉腫における標準的治療 regimen である VAC 療法と同等の効果であったことを記載している。

(2) 米国の Online 教科書である UpToDate:

IRS 研究をベースとした治療を推奨しており、またイホスファミドを含有する化学療法の有効性について記載されている。

<http://www.uptodate.com>

C. 神経芽腫

(1) アメリカ National Cancer Institute の Cancer.gov 上のガイドラインの PDQ: 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、ドキシソルビシンやエトポシドなどが 12~24 週間間隔で使用される。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、ドキシ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。

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/ewings/patient/>

(2) 厚生省神経芽腫研究班診断並びに治療プロトコール。

1998 年 6 月改訂版シクロホスファミド、シスプラチン、ビンクリスチン、ピラルビシン、エトポシド、カルボプラチン、イホスファミドを含む多剤併用化学療法によるガイドラインを呈示し 1 年間 40 例前後の治療実績がある。ステージ 3 および 4 の治療成績は 2 年無増悪生存率で 65~70%と良好である。

D. 網膜芽腫

(1) アメリカ National Cancer Institute の Cancer.gov 上のガイドラインである PDQ

眼外進展の網膜芽腫に対して放射線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。化学療法でビンクリスチン、シクロホスファミド、ドキシソルビシンの併用、カルボプラチン、イホスファミド、エトポシドの併用、さらに自家造血幹細胞移植との組み合わせが試みられ、中枢神経浸潤例以外の転移症例には有効である。

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/ewings/patient/>

E. 肝芽腫

アメリカ National Cancer Institute の Cancer.gov 上のガイドラインである PDQ

ステージ III の肝芽腫

初診時切除不能な場合でもシスプラチンを中心とした治療により、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。進行期の肝芽腫ではシスプラチン/ビンリスチン/フルオロウラシル や シスプラチン/ドキソルビシンの組み合わせの他、イホスファミド、シスプラチン、ドキソルビシンの組み合わせも使用されている。

ステージ IV の肝芽腫

ドキソルビシン/シスプラチン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。進行期の肝芽腫ではシスプラチン/ビンリスチン/フルオロウラシルや シスプラチン/ドキソルビシンの組み合わせの他、イホスファミド、シスプラチン、ドキソルビシンの組み合わせも使用されている。

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/ewings/patient/>

F. 腎芽腫、その他の腎腫瘍

アメリカ National Cancer Institute の Cancer.gov 上のガイドラインである PDQ

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%。である。

Rhabdoid tumor of the kidney に十分な成績を収める治療法はないが、現在、シクロホスファミド、エトポシド、カルボプラチンなどが用いられている。エトポシド、シスプラチンの併用療法やエトポシドとイホスファミドの併用療法が試みられている。

具体的な投与量期間等の記載はない。

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/ewings/patient/>

⑤ 総評

イホスファミドの小児悪性固形腫瘍、すなわち神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、肝芽腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽腫に対する第一選択薬としての有効性に関して、また、再発の小児悪性固形腫瘍に対する第二選択薬剤としての有効性に関しては、ここに示したように欧米の主要文献において既に報告され、教科書およびアメリカ National Cancer Institute の Cancer.gov 上のガイドラインである PDQ にも記載されており、本邦における医療実践にも外挿可能なデータであると考えられる。以上の根拠からみて、小児悪性固形腫瘍に対するイホスファミドを併用した多剤併用化学療法の有効性、安全性は医学・薬学上公知であると判断できる。