

抗がん剤報告書（案）：シスプラチン（小児悪性固形腫瘍）

1. 報告書の対象となる療法等について

療法名	小児がんに対するシスプラチンを含む多剤併用療法
未承認効能・効果を含む医薬品名	シスプラチン
未承認用法・用量を含む医薬品名	シスプラチン
予定効能・効果	小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫，神経芽腫，肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍，髄芽腫など）
予定用法・用量	シスプラチンとして，60 ないし 100 mg/m ² を 1 日間点滴静注，1 日 20 mg/m ² を 5 日間点滴静注する。なお，投与量および投与日数は，疾患や症状および併用する抗悪性腫瘍剤の投与量などに応じて適宜減量する。特に，1 歳未満もしくは体重 10 kg 未満の小児に対して，1 回投与量が 80 mg/m ² 程度を越えるような場合には 3 mg/kg とするなど，投与量には十分配慮すること。

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

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連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. 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍

1. Ortega JA, Douglass EC, Feusner JH, et al. J Clin Oncol 18: 2665-2675, 2000.
2. Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, et al. J Clin Oncol 11: 96-99, 1993.
3. Pritchard J, Brown J, Shafford E, et al. J Clin Oncol 22: 3819-3828, 2000.
4. von Schweinitz D, Byrd DJ, Hecker H, et al. Eur J Cancer 33: 1243, 1997.
5. Fuchs J, Ryzdyski J, von Schweinitz D, et al. Cancer 95: 172-182, 2002.
6. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, et al. J Clin Oncol 20: 2789-2797, 2002.

7. Sasaki F, Matsunaga T, Iwafuchi M, et al. J Pediatr Surg 37; 851-856, 2002.

B. 横紋筋肉腫

8. Baum ES, Gaynon P, Greenberg L, et al. Cancer Treat Rep. 198; 65: 815-822.

9. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. J Clin Oncol 19: 3091-3102, 2001.

10. Flamant F, Rodary C, Rey A, et al. Eur J Cancer 34: 1050-1062, 1998.

C. 髄芽腫

11. Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al. Int J Rad Oncol 46: 269-279, 2000.

12. Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS, et al. J Clin Oncol 17: 2127-2136, 1999

13. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, et al. J Neurosurg 81: 690-698, 1994

D. 神経芽腫

14. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. N Engl J Med 341: 1165-1173, 1999.

15. Matthay KK, Peres C, Seeger RC, et al. J Clin Oncol 16: 1256-1264, 1998.

16. Katzenstein HM, Bowman LC, Brodner GM, et al. J Clin Oncol.16: 2007-2017, 1998.

17. Kletzel M, Katzenstein M, haut PR, et al. J Clin Oncol 20: 2284-2292, 2002.

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

19. Frappaz D, Michon J, Coze C, et al. J Clin Oncol 18: 468-476, 2000.

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

21. Rubie HR, Hartmann O, Michon J, et al. J Clin Oncol 15: 1171-1182, 1997.

22. Stram DO, Matthay KK, O'leary M, et al. J Clin Oncol 14: 2417-2426, 1996.

23. Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al. J Pediatr Hematol Oncol 21: 190-197, 1999.

24. Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al. J Pediatr Hematol Oncol 24: 613-621, 2002

② 教科書

A. 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍

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

米国大規模多施設共同臨床研究グループである Children's Cancer group (CCG) と Pediatric Oncology Group (POG) では、小児の悪性肝疾患患者(肝芽腫と肝細胞がん)で塩酸ドキソルビシンと本剤の併用療法と本剤、ビンクリスチン、5-FU 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全生存率は各ステージでほぼ同様であったが、本剤、ビンクリスチン、5-FU の併用療法の方が骨髄抑制は少なく、中心静脈栄養の期間が短く、治療関連合併症死が少なく、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) によれば本剤と塩酸ドキソルビシン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) でも本剤、ビンクリスチン、5-FU 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 Tumor Study は肝芽腫に対する イホスファミド、塩酸ドキソルビシン、本剤の有効性を示し、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. Tomlinson GE and Finegold MJ. Chemotherapy, TREATMENT, TUMORS OF THE LIVER, In: Pizzo PA and Poplack DG (eds). Principle and Practice of Pediatric Oncology, 4th eds. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 2002, p857-858.

Recent Chemotherapy regimens for hepatoblastoma

Study group	Schema	Overall survival (length of follow up)	N
Children's Cancer Group	本剤 100mg/m ² +塩酸ドキソルビシン 20mg/m ² , day1-4 を 4 コース行う。	67% (2yr)	26
Pediatric Oncology Group	本剤 90mg/m ² (course1), その後 本剤 90mg/m ² +ビンクリスチン 1.5mg/m ² +5-FU 600mg/m ² を 4 コース(2ないし5コース)行う。	67% (4yr)	60
International society of Pediatric oncology	本剤 80mg/m ² over 24h + 塩酸ドキソルビシン 60mg/m ² , over 48h を 4 コース行った後、手術を行い、術後2コース行う。	75% (5yr)	154
German Society of Pediatric Oncology and Hematology	イホスファミド 3.5g/m ² + 本剤 100mg/m ² + 塩酸ドキソルビシン 60mg/m ² を 2-4 コース行い、手術。術後 2コース行う。	75% (64ヶ月)	72

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

肝芽腫に対しては本剤+ビンクリスチン+5FU または塩酸ドキソルビシン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。

B. 横紋筋肉腫

5. 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 & WILKINS; Philadelphia; 2002. p953-956.

本剤、エトポシドならびにダカルバジン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。

C. 髄芽腫

6. 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 & WILKINS; Philadelphia; 2002. p782-783.

髄芽腫に対しては、本剤とビンクリスチン、本剤とエトポシド、本剤とビンクリスチンとシクロホスファミド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。

D. 神経芽腫

6. Brodeur GM, Maris JM. PRINCIPLES OF INITIAL THERAPY, NEUROBLASTOMA. In: Pizzo PA, Poplack DG: Principles and practice of pediatric oncology, 4th eds. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 2002, p913-922.

本教科書では特定の薬剤を取り上げて述べることは避けられているが、米国の大規模治療研究グループである Children's Cancer Group (CCG) と Pediatric Oncology Group (POG) の治療研究で使用されたレジメンとその奏効率が表に纏められており、良好な成績が示されている。すなわち、1985年から1989年にかけて行われた CCG-321P2 研究では 207 例を対象として、本剤 60 mg/m² 1日、ドキソルビシン 30 mg/m² 1日、エトポシド 100 mg/m² 4日、シクロホスファミド 900 mg/m² 2日を28日周期で5ないし7コース施行し、完全寛解と部分寛解を合わせて76%、1987年から1991年にかけて行われた POG-8742 研究 (regimen 1) では、111 例を対象とし、本剤 40 mg/m² 5日、エトポシド 100 mg/m² 4日、ドキソルビシン 35 mg/m² 1日ないしシクロホスファミド 150 mg/m² 7日を5コース施行し、寛解率77%、POG-8742 研究 (regimen 2) では、115 例を対象とし、本剤 90 mg/m² 5日、エトポシド 100 mg/m² 1日、ドキソルビシン 35 mg/m² 1日、シクロホスファミド 150 mg/m² 8日を21日周期で5コース施行し寛解率68%である

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

A. 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍

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本剤単剤ないしは本剤と塩酸ドキソルビシン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.

米国 CCG と POG の共同治療研究報告である上記「①無作為化比較試験等の公表論文」の1)と、ドイツの治療研究報告である上記「①無作為化比較試験等の公表論文」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。

B. 横紋筋肉腫

3. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23: 215-220.

本総説は、1972年から全米で開始された Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) の治療研究シリーズ I から V までを纏めたものである。本総説の Evolution of chemotherapy for

rhabdomyosarcoma/undifferentiated sarcoma の中に過去 IRS で使用された抗がん剤について記載されているが、本剤とエトポシドの併用は再発症例に対して、緩やかな抗腫瘍活性を示すこと、標準的な VAC 療法（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）と比較して、VAC 療法に塩酸ドキシソルビシンと本剤の併用療法を組み込んだ場合、VAC 療法に塩酸ドキシソルビシン、本剤、ならびにエトポシドの併用療法を組み込んだ場合、何れの場合においても治療成績が変わらなかったという IRS-III 研究が述べられている。

4. Dagher R and Helman L. Oncologist 4: 34-44, 1999.

上記「①無作為化比較試験等の公表論文」の A の論文7を引用し本剤は 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、塩酸ドキシソルビシンと本剤は一部の横紋筋肉腫症例に対しては 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 療法に塩酸ドキシソルビシ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いる。

C. 髄芽腫

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

下記の表として、髄芽腫に対して行われた臨床試験の結果がまとめられている。本疾患に対する放射線療法の時期や照射量、至適化学療法剤の組み合わせや投与スケジュールと量、施行回数、放射線照射施行時期との関係など、未確立の事項が多々あるために、本剤が全ての試験に組み込まれているわけではないが、重要な治療薬剤の一つと考えられる。

Results of clinical trials in medulloblastoma

Trial	Accrual period	Eligible patients	Treatment (Gy, posterior fossa/ craniospinal axis)	Progression-free survival at 5 years (%)	P
Average risk					
HIT'91	1991-97	1181	イホスファミド, エトポシド, メトトレキサート, 本剤, 照射前シタラビン vs ビンクリスチン, ロムスチン, 照射後本剤	65 vs 78	<0.03
SIOP III	1992-2000	179	放射線照射 vs ビンクリスチン, エトポシド, カルボプラチン, 照射前シクロホスファミド	60 vs 74	0.036
CCG9892	1990-94	65	照射後ビンクリスチン, ロムスチン, 本剤	79	...
SJBM'96	1996-99	34	大量 シクロホスファミド,		

			本剤, 照射後ビンクリスチン	94	...
High risk					
CCG921	1986-92	203	Eight drugs in 1 day preradiation and postradiation vs 照射後ビンクリスチン, ロムスチン, プレドニゾロン	43 vs 63	0.006
SJBM'96	1996-99	19	Topotecan window preradiation then high-dose シクロホスファミド, 本剤, ビンクリスチン	84	...
Limited institution					
CHOP/CNMC/CMCD	1983-93	15	ビンクリスチン, ロムスチン, 本剤 postradiation	67	...

D. 神経芽腫

7. Weinstein JL, Katzenstein HM, Cohn SL. *Oncologist* 8: 278-292, 2003.

本総説の治療に関する項では、主に米国の Children's Cancer Study Group と Pediatric Oncology Group で施行された臨床試験に関する発表論文を基に、治療戦略と治療成績について詳述されている。その根拠となった論文では、一部を除いてシクロホスファミドとドキソルビシン、本剤ならびにエトポシドから構成される4剤による併用化学療法で治療することが前提となっている。

④ 学会又は組織・機構の診療ガイドライン

- 1) 米国 National Cancer Institute の PDQ (physician Data Query) によるガイドライン。

A. 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍

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

http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/childliver/healthprofessional/#Section_80

stage I and II の肝芽腫

本剤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。手術前に塩酸ドキソルビシン/本剤 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%)。肝芽腫に対する本剤/ビンクリスチン/5-FU と 本剤/塩酸ドキソルビシン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本剤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本剤/ビンクリスチン/5-FU と 本剤/塩酸ドキソルビシン 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、塩酸ドキソルビシン/本剤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、この他イホスファミド、本剤、塩酸ドキシソルビシン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本剤とエトポシド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

塩酸ドキシソルビシン/本剤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本剤/ビンクリスチン/5-FU と本剤/塩酸ドキシソルビシン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、この他イホスファミド、本剤、塩酸ドキシソルビシン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(例えば本剤とエトポシドによる大量療法)を行う。標準治療である本剤/ビンクリスチン/5-FU または塩酸ドキシソルビシン/本剤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。

stage I and II の肝細胞癌

本剤と塩酸ドキシソルビシンによるアジュバント化学療法が推奨されている。

stage III/IV の肝細胞癌

本剤とビンクリスチン、5-FU もしくは塩酸ドキシソルビシンの併用化学療法は、切除不能の肝細胞癌に対しては効果的ではないが、本剤と塩酸ドキシソルビシンによる併用化学療法を施行することで、腫瘍が縮小し切除可能となるケースが時に認められる。

B. 横紋筋肉腫

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/childrhabdomyosarcoma/healthprofessional/>

本剤に関する記載はない。

C. 髄芽腫

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

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/childmedulloblastoma/healthprofessional/>

“Untreated Childhood Medulloblastoma”の項に、“average risk”には本報告書「①無作為化比較試験等の公表論文」の C-11, “poor risk”には同じく①の C-12 を引用し、(本剤を含む)化学療法を施行するべき事が記載されている。

D. 神経芽腫

<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/treatment/neuroblastoma/healthprofessional/>

“Treatment overview”の“Treatment of High Risk Neuroblastoma”内にある“Standard Treatment”の項に、高危険群においては非常に大量の化学療法剤を投与するのであって、化学療法剤としてはシクロホスファミド、イホスファミド、本剤、カルボプラチン、ビンクリスチン、ドキシソルビシンおよびエトポシドがしばしば用いられる、と記載されている。

⑤ 総評

以上の根拠から、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、横紋筋肉腫、髄芽腫、神経芽腫等の小児悪性固形腫瘍に対して、本剤を含む併用化学療法の有効性ならびに安全性は医学・薬学上公知であると判断できる。