

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stage III/IVである。その結果、18例中12例で反応が認められた。また治療後再発を来した14例中7例でVP16/CBDCAによる化学療法を受けたが、そのうち3例で反応が認められた。

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を行われている。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。高リスク群の治療反応性は78%、切除率は67%であった。3年全生存率は53%、無増悪生存率は48%であった。

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。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/m²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

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%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。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、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)。

4. 本療法の位置づけについて

他剤、他の組み合わせとの比較等について

本邦における精度の高い全国レベルの小児がん統計は存在しないが、小児がん患者のほとんどは小児慢性特定疾患治療研究事業に登録されていると推定されるため、同研究事業の統計から疫学データの概略を知ることができる。同研究事業の統計データ概略は国立成育医療センターのインターネットホームページ (<http://www.nch.go.jp/policy/1-akusei.htm>) でアクセス可能で、その中から平成12年度における小児悪性腫瘍新規診断症例を抽出すると、下表の通りである。

平成12年度小児慢性特定疾患治療研究事業における新規診断小児がんの登録人数

急性白血病	1017
脳（脊髄）腫瘍	669
神経芽細胞種	431
悪性リンパ腫	231
網膜芽細胞種	137
骨肉腫	111
Ewing 肉腫	28
横紋筋肉腫	98
Wilms 腫瘍	60
肝芽腫	60
卵巣悪性腫瘍	26
悪性組織球症	33
甲状腺癌	27
睾丸腫瘍	21
合計	3271

この表に抽出した各疾患は、ICCC (International Classification of Childhood Cancer) によれば、さらに急性リンパ性白血病、急性非リンパ性白血病、上衣種、星細胞種、PNET、神経膠種、その他の頭蓋内脊髄内腫瘍、神経芽種、神経節芽種、その他の交感神経系腫瘍、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、その他のリンパ網内系腫瘍、網膜芽細胞種、骨肉腫、Ewing 肉腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍、肝芽腫、胚細胞種、性腺癌などに細分化される。さらに、厚生労働省統計表データベースシステム

(http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/youran/indexk_1_1.html) を閲覧すると、本邦における15歳未満の人口総数は約1800万人、上表に対応すると思われる18歳未満は約2530万人であり、小児がん全体の頻度はもとより各種小児がんは稀少疾患であることが明らかである。

現時点で小児悪性固形腫瘍に対して保険上の承認が得られている薬剤はごく限られており、科学的に考えて現行の承認薬剤のみを用いた治療で、患者が当然期待する治療成績を得ることは不可能といえるであろう。この背景においての本剤は、ほとんど全ての小児悪性固形腫瘍に対する第一ないし第二選択の併用療法に含まれる重要な薬剤であり、小児悪性固形腫瘍に対して早急な適応取得が望まれる薬剤の一つである。対象疾患に応じて用法・用量や併用抗がん剤に多少の違いがあることは当然であるが、本報告書1.の予定用法・用量に示した方法のいずれかを用いること

によって、本剤を必要とする全ての小児悪性固形腫瘍に対応可能である。

小児悪性固形腫瘍において、科学的に議論しうるデータが収集可能な6疾患について文献収集を行い、本剤を用いた併用療法の科学的妥当性を示すデータを上記2. および3. に紹介した。本剤が、第一選択とならないユーイング肉腫、腎芽腫以外は、何れの疾患も無作為比較試験を含む複数の臨床試験によって本剤の有効性ならびに安全性が示されている。また、本剤は、ここに示したいくつかの論文 (A-1, B-6, C-1, 2, 3, 4, 5, E-1, 2) に示すように第一選択治療法で効果が無い治療抵抗例や再発例に対する効果が期待できる第二選択薬剤として重要な位置を占めている。特に ICE 療法 (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) は、論文 (A-1, C-2, 3, 4, E1, 2) に示すように小児再発難治性固形腫瘍には効果が期待できる。

さらに本剤は、同じ白金製剤であるシスプラチンと比較し治療効果は同等と考えられており、腎障害や聴力障害の頻度は低く、治療蓄積毒性等でシスプラチンの継続投与が困難例に投与しうると考える。

これらの事実は教科書および総説の記述でも確認され、また米国国立がん研究所 (NCI) のホームページにも紹介されている内容と矛盾しないものであり、本剤が小児悪性固形腫瘍治療の第一ないし第二選択薬剤である事は医学薬学上公知であると考えられる。

それぞれの疾患に関してのカルボプラチンの位置づけに関して以下に記載する。

A. 神経芽腫

Stage 3 または 4 の進行性神経芽腫に対する標準的化学療法レジメンは確立されているとはいいがたいが、本報告書「2項③peer-review journal に記載された総説、メタアナリシス」の A や、同じく「2項④学会又は組織・機構の診療ガイドライン」に記載したとおり国内外を問わず塩酸ドキシソルビシン、本剤またはシスプラチン、シクロホスファミド、エトポシド、イホスファミド、ビンクリスチン等の薬剤の一部または全てを組み合わせた併用療法を行うことは、治療の標準と言える。従って、神経芽腫に対し本剤は第一選択薬の一つと言えよう。また first line で治療されたが、難治性、再発性症例に対しても ICE 療法として本剤が使用されており、予後の改善に寄与していると考えられる。

B. 網膜芽腫

網膜芽腫に対する標準治療としてビンクリスチン、シクロホスファミド、カルボプラチン、エトポシド等を組み合わせた治療を選択するということは、教科書、総説、米国 PDQ にも記載されカルボプラチンは網膜芽腫に対する標準治療の薬剤の一つであることは公知の事実と考えられる。

C. ウイルムス腫瘍、その他の腎原発悪性腫瘍

ウイルス腫瘍に対する標準的治療は、米国 National Wilms Tumor Study (NWTs) よりのビンクリスチン、アクチノマイシンD、ドキシソルビシン、シクロホスファミド等を併用した治療法がある。しかし、これらの治療法を用いても治療抵抗性例や再発例があり、これらの症例に対してカルボプラチン、エトポシドを併用し良好な治療結果を得ている症例もあり、治療抵抗性例や再発例に対して選択できる薬剤と考える。また、このことは、教科書や peer review journal に掲載された総説や米国 PDQ にも記載されており、本剤はウイルス腫瘍に対して有効な薬剤であることは公知の事実と考える。

D. 肝芽腫

本報告書の「3. 裏付けとなるデータについて」に記載した公表論文にあるように、欧州と米国「2項□教科書」のDや「2項□peer-review journalに記載された総説、メタアナリシス」のDに記載したように、エトポシド、イホスファミドとともに本剤は肝芽腫に対する化学療法剤として必要不可欠であることは明白と判断できる。また、初期治療にドキソルビシン、シスプラチン、イホスファミドに対して反応不良例にカルボプラチン、エトポシドの併用療法で効果を得ている症例もあり難治性例に対しても選択できる薬剤と考える。

E. ユーイング肉腫

ユーイング肉腫に対する標準的治療法は、ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドとエトポシド、イホスファミドの交互療法と考えられるが、再発例や治療抵抗例に対してICE療法（イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）が選択され、予後の改善に寄与しており、カルボプラチンは、このような症例に対して十分適応となる薬剤と考えられる。

F. 頭蓋内胚細胞性腫瘍

頭蓋内胚細胞性腫瘍に対する治療は、従来は放射線治療のみで行われてきたが、多剤併用化学療法を併用することで、高い生存率を維持するようになっている。多剤併用化学療法としては、シスプラチン、シクロホスファミド、イホスファミド、エトポシド、カルボプラチンなどを併用することが教科書、総説に記載されており、カルボプラチンが頭蓋内胚細胞性腫瘍対し、有効な薬剤であることは公知の事実である。また、本剤は頭蓋に照射することによる難聴の合併症を少なくするためシスプラチンに代わる薬剤としても重要な薬剤と考えられる。