

抗がん剤報告書（案）：塩酸ドキソルビシン（小児）

1. 報告書の対象となる療法等について

療法名	ドキソルビシンを含む多剤併用療法
未承認効能・効果を含む医薬品名	塩酸ドキソルビシン
未承認用法・用量を含む医薬品名	塩酸ドキソルビシン
予定効能・効果	小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫、など）
予定用法・用量	<p>薬剤名 用法・用量</p> <p><u>ドキソルビシン 1日 20-40mg/m²を24時間持続点滴</u></p> <p>（1コース 20-80mg/m²を24-96時間かけて投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間毎以上の間隔を開けて投与する）</p> <p><u>または1日1回 20-40mg/m²を緩徐に静注または点滴静注</u></p> <p>（1コース 20-80mg/m²を投与し、繰り返す場合には少なくとも3週間毎以上の間隔を開けて投与する）</p> <p>併用療法の場合、いずれも上記の用法・用量の範囲内で行う。年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量を行う。1患者における総投与量が500mg/m²を越えないように制限する。</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、イホスファミドについては、今回の報告書で対応）	<p>ドキソルビシンを含む併用療法のうち、エビデンスレベルが高く、標準的治療と見なしうるものを以下に記す。</p> <p><u>VDC療法（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍など）</u></p> <p><u>ドキソルビシン 75mg/m²を第1日から48時間で持続点滴</u></p> <p><u>ビンクリスチン 1.5mg/m²を緩徐に静注（第1日）</u></p> <p><u>シクロホスファミド 1200mg/m²を点滴静注（第1日）</u></p> <p>1歳未満には第一コースは上記の50%量から開始し、問題なければ第2コースは75%量、第3コース以降に100%量を投与する。</p> <p><u>CDDP/ADR療法（肝芽腫など）</u></p> <p><u>シスプラチン 90mg/m²（1歳以上）を6時間で点滴静注（第1日）</u></p> <p>（1歳未満の場合は3mg/kgを使用）</p>

	<p>ドキシソルピシン 1日 20mg/m²を4日(96時間)持続点滴</p> <p>DD4A療法(腎芽腫など)</p> <p>アクチノマイシンD 0.045mg/kg (体重30kg未満) または1.35mg/m²(体重30kg以上)静注(最大1回投与量2.3mg) 腎摘出術後5日以内に第1回投与(これを第0週の投与とする) その後、第6,12,18,24週に1回ずつ計5回投与。</p> <p>ピンクリスチン 0.05mg/kg (体重30kg未満) または1.5mg/m²(体重30kg以上)静注、第1週から毎週10回投与 (最大1回投与量2.0mg)</p> <p>ドキシソルピシン 1.5mg/kg(体重30kg未満)または45mg/m²(体重30kg以上)を第3週と第9週にそれぞれ1回ずつ緩徐に静注、その後、1.0mg/kg(体重30kg未満)または30mg/m²(体重30kg以上)を第15週と第21週にそれぞれ1回ずつ緩徐に静注。</p> <p>横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫等について、ドキシソルピシンは第一選択薬として使用されるが、併用薬剤については、国、研究グループ、施設によって異なり、画一的なレジメンを一義に決定する事が困難であり、以下の薬剤を併用したレジメンを代表的なものとして参考として示す。</p> <p>横紋筋肉腫：ピンクリスチン、<u>アクチノマイシンD</u>、シクロホスファミド</p> <p>神経芽腫：ピンクリスチン、シスプラチン、シクロホスファミド、<u>エトポシド</u></p> <p>網膜芽腫：ピンクリスチン、<u>シクロホスファミド</u></p>
--	---

2. 公知の取扱いについて

<p>① 無作為化比較試験等の公表論文</p> <p>A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍</p> <p>(1) Grier HE, et al: New Engl J Med 348:694-701, 2003. (2) Nesbit ME Jr, et al: J Clin Oncol 8:1664-74, 1990. (3) Burgert EO, et al: J Clin Oncol 8:1514-1524, 1990.</p> <p>B. 横紋筋肉腫</p> <p>(1) Maurer HM, et al: Cancer 61:209-220, 1988. (2) Maurer HM, et al: Cancer 71:1904-1922, 1993. (3) Crist W, et al: J Clin Oncol 13:610-630, 1995. (4) Arndt CAS, et al: Eur J Cancer 34:1224-1229, 1998.</p>
--

(5) Felgenhauer J, et al: Med Pediatr Oncol 34:29-38, 2000.

C. 神経芽腫

(1) Matthay K, et al: New Engl J Med 341:1165-1173, 1999.

(2) Matthay K, et al: J Clin Oncol 16: 1256-1264, 1998.

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

(4) Frappaz D, et al: J Clin Oncol 18: 468-476, 2000

D. 網膜芽腫

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

(2) Zelter M, et al: Cancer 68:1685-1690, 1991.

(3) Doz F, et al: Cancer 74:722-732, 1994.

(4) Schvartzman E, et al: J Clin Oncol 14:1532-1536, 1996.

E. 肝芽腫その他の肝原発悪性腫瘍

(1) Brown PJ, et al. J Clin Oncol 18:3819, 2000.

(2) Ortega JA, et al: J Clin Oncol 18:2665-2675, 2000.

F. 腎芽腫その他の腎原発悪性腫瘍

(1) D'Angio GJ, et al. Cancer 47:2302, 1981

(2) D'Angio GJ, et al. Cancer 64:349, 1989.

(3) Tournade MF, et al. J Clin Oncol 11:1014, 1993.

(4) Green DM, et al. Med Pediatr Oncol 26:147, 1996.

(5) Green DM, et al. J Clin Oncol 16:237, 1998.

(6) Tournade MF, et al. J Clin Oncol 19:488, 2001.

② 教科書

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

(1) Ginsberg JP, et al. Ewing's sarcoma family of tumors. pp973-1016. In Principle and Practice of Pediatric Oncology 4th ed (2002) Pizzo PA, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.

複数の第 II 相試験報告におけるドキソルビシン単剤または併用による奏効率は 42%である。限局性および転移性のユーイング肉腫に対して使用される世界の代表的なレジメンのほとんどはビンクリスチン、アクチノマイシン D、シクロホスファミド、ドキソルビシンを組み合わせしており、外科治療、放射線治療との併用において、優れた長期生存率を示している。

(2) Ebb DH, et al. Solid tumors of childhood. pp2161-2214. In Cancer Principles and Practice of Oncology 6th ed. (2001) DeVita VT, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.

化学療法によって原発巣の縮小が期待されると同時に、全身の微少転移のコントロールによって、無病生存期間の延長が期待できる。1973 年開始の IESS-I 試験において、ビンクリスチン、シクロホスファミド、アクチノマイシンにドキソルビシンを加える事で無再発生存率を改善する事が示されている。それ以降、米国の主要な臨床試験の治療レジメンはドキソルビシンを含んでいる。

B. 横紋筋肉腫

- (1) Wexler LH, et al. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcoma. pp939-971. In Principle and Practice of Pediatric Oncology 4th ed (2002) Pizzo PA, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.

ドキシソルビシンは標準的治療レジメンである VAC 療法のビンクリスチン、シクロホスファミド、アクチノマイシン D と並んで最も有効な薬剤の一つである。

- (2) Ebb DH, et al. Solid tumors of childhood. pp2161-2214. In Cancer Principles and Practice of Oncology 6th ed. (2001) DeVita VT, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.

米国の Intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS) I-IV の結果のまとめとして、ドキシソルビシンは以下のように述べられている。(1) 胎児型で術後グループ II (眼窩、頭頸部、傍精巣を除く) の患者に対して、ビンクリスチンとアクチノマイシンにドキシソルビシンを加える事で、無再発生存率が 63% から 77% に改善した (IRS-III)。しかし、IRS-II と IRS-III の結果に組織学的なサブグループ解析を加えると、ドキシソルビシン群により予後良好な患者が多く含まれていた。このため、現時点で胎児型術後グループ II の患者にはビンクリスチンとアクチノマイシンを推奨している。(2) 術後グループ III および IV の患者にはドキシソルビシンの追加によって無再発生存率の向上は認められなかった。

C. 神経芽腫

- (1) Brodeur GM, et al. Neuroblastoma. pp895-937. In Principle and Practice of Pediatric Oncology 4th ed (2002) Pizzo PA, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.

単剤の第 II 相試験が不応性の神経芽腫を対象に行われたが、シクロホスファミド、シスプラチン、ドキシソルビシン、トポイソメラーゼ II 阻害剤が 34-45% の奏効率を示した。これらの薬剤が併用療法の基軸となっている。

- (2) Ebb DH, et al. Solid tumors of childhood. pp2161-2214. In Cancer Principles and Practice of Oncology 6th ed. (2001) DeVita VT, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.

手術後に残存病変のない群に対しては、術後化学療法の有効性は明らかではない一方、局所病変で手術を行っていない群に関する後方視的研究では、シスプラチンとテニポシドで治療された群が、それ以外の群に比べて有意に生存率が良かった (93% vs 42%; p=0.02)。転移性の神経芽腫に対しては二つの論文が強力な併用化学療法 (具体的な薬剤名は記載されていない) と造血幹細胞移植の併用の効果を示しているが、これらの群は移植後 2 年後の無イベント生存率が 6-64% と未だ予後不良である。この結果の相違は患者選択によるものと考えられる。

D. 網膜芽腫

- (1) Hurwitz RL, et al. Retinoblastoma. pp825-846. In Principle and Practice of Pediatric Oncology 4th ed (2002) Pizzo PA, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.

脈絡膜深部、視神経、毛様体、虹彩への局所進展に対して、シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチンの併用が長く用いられてきた。化学療法の有効なサブグループや標準治療を特定できるような無作為比較試験は行われていない。

- (2) Ebb DH, et al. Solid tumors of childhood. pp2161-2214. In Cancer Principles and Practice

of Oncology 6th ed. (2001) DeVita VT, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.

眼窩内進展のある網膜芽腫に対して、エトポシド、カルボプラチン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシンを併用した併用化学療法が推奨される。

E. 肝芽腫その他の肝原発悪性腫瘍

- (1) Tomlinson GE, et al. Tumors of the liver. Pp847-864. In Principle and Practice of Pediatric Oncology 4th ed (2002) Pizzo PA, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.

肝芽腫に対する有効性が証明されていたのは、ビンクリスチン、フルオロウラシル、ドキソルビシンである。さらにシスプラチンが導入されて切除不能患者の生存率が飛躍的に向上した。

- (2) Ebb DH, et al. Solid tumors of childhood. pp2161-2214. In Cancer Principles and Practice of Oncology 6th ed. (2001) DeVita VT, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.

術後化学療法としてのビンクリスチン、フルオロウラシル、シスプラチンの組み合わせ、およびドキソルビシン、シスプラチンの組み合わせは、共にそれぞれのステージにおいて、同じような無再発生存率と全生存率を達成している。ただし、骨髄抑制や毒性死亡は前者の方が少なかった。

B. 腎芽腫その他の腎原発悪性腫瘍

- (1) Grundy PE, et al. Renal tumors. In Principle and Practice of Pediatric Oncology 4th ed (2002) Pizzo PA, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.

組織学的に予後良好 (Favorable histology: FH) であるウイلمス腫瘍のステージ I, II、および退形成 (anaplasia) のあるステージ I は、ビンクリスチンとアクチノマイシン D (レジメン EE4A) で治療される。FH のステージ III, IV、および部分的退形成のあるステージ II-IV は上記 2 剤にドキソルビシンの 4 回投与を加えたレジメン DD4A で治療される。明細胞肉腫に対しても、ドキソルビシンは特に効果的である。

- (2) Ebb DH, et al. Solid tumors of childhood. In Cancer Principles and Practice of Oncology 6th ed. (2001) DeVita VT, et al. eds. Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA.

それぞれのステージにおいて、以下のような治療が推奨され、以下のような生存率である。

病期	抗がん剤 (療法名)	4 年全生存率	4 年無再発生存率
I	ビンクリスチン、アクチノマイシン D	95.6%	89.0%
II	上記+ドキソルビシン	91.1%	87.4%
III	同上	90.9%	82.0%
IV	上記+シクロホスファミド	80.9%	79.0%

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) Rodriguez-Galindo C, et al: Med Pediatr Oncol 40:276-287, 2003.

米国で行われてきた臨床試験により、最初にアルキル化剤とアントラサイクリン (ドキソルビシンを含む) の併用による術後化学療法の重要性が示され、次いで、早期の強力な化学療法の重要性が示された。その後、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、ドキソルビシンを併用した化学療法と局所療法の併用が標準治療として確立した。その後、高リスクの特徴を持

った群に対してはイホマイドの有効性が示され、さらに、エトポシドとの相乗効果を期待した併用療法が効果的であることが示された。

B. 横紋筋肉腫

(1) Pappo AS, et al: J Clin Oncol 13:2123-2139, 1995.

米国 Intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS) group 研究の I, II, III によって、過去 19 年の間に横紋筋肉腫の治療開発が行われてきた。この間、無増悪生存率および全生存率の向上が得られたが、492 人中の 434 人 (88%) が、ドキソルビシンと VAC 療法 (ビンクリスチン、アクチノマイシン、シクロホスファミド) を併用した治療を受けた。IRS-III の VAC 群と VAC+ドキソルビシン群の比較試験で有意差を認めず、VAC 療法が標準治療法として認識された一方、術後グループ II の胞巣型応紋筋肉腫や骨盤部病巣に対してはドキソルビシンの価値が見直されている。

(2) Ruymann FB, et al: Cancer Invest 18:223-241, 2000.

IRS-III においては、IRS 術後グループ II の患者に対してドキソルビシンの優越性が示された。IRS-I において、術後グループ III の患者に対して行われた VAC 群と VAC+ドキソルビシンの比較試験では、ドキソルビシンの優越性は証明できなかった。術後グループ IV においても、VAC 療法以上の治療強化の効果は認められなかった。

C. 神経芽腫

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

ドキソルビシンについては化学療法の中心的薬剤として記されている。米国の小児悪性腫瘍グループ (COG) による神経芽腫のリスク分類の中間リスク群と高リスク群において、ドキソルビシンを含む併用療法は第一選択として使用され、高リスク群ではこの併用療法後に造血幹細胞移植を用いた大量化学療法を行う。高リスク群におけるドキソルビシン併用療法の寛解導入率は 70-80% に達している。

D. 網膜芽腫

(1) Meeteren S, et al: Med Pediatr Oncol 38:428-438, 2002.

進行した骨、骨髄、軟部組織への転移例には、エトポシドとカルボプラチンにドキソルビシンを追加するとより良い奏効率が得られたとする報告がある。

E. 肝芽腫その他の肝原発悪性腫瘍

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

肝芽腫はビンクリスチン、シクロホスファミド、フルオロウラシル、シスプラチンに高度感受性である。シスプラチンとドキソルビシンの組み合わせは肝芽腫の予後を改善し、現在でも国際小児がん研究グループ (SIOP) 研究の原則的治療となっている。

F. 腎芽腫その他の腎原発悪性腫瘍

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

3 つの高度に効果的な薬剤、すなわち、アクチノマイシン D、ビンクリスチン、ドキソルビシンが、第一選択薬剤として使用される。これらの薬剤の併用療法が無効な症例に対しては、4 つの他の薬剤、すなわち、シクロホスファミド、イホスファミド、カルボプラチン、エトポシドが使用される。

④ 学会又は組織・機構の診療ガイドライン

米国国立がん研究所 (NCI) ホームページにある PDQ (physician Data Query) の記載

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

限局性および転移性のユーイング肉腫に対する米国の標準治療はビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドとイホスファミド、エトポシドの交代療法であると記載されている。

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

高リスク神経芽腫の標準治療として、シクロホスファミド、ドキソルビシン、イホスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、ビンクリスチンを併用した化学療法、局所腫瘍切除と骨髄破壊的な化学療法プラス自家造血幹細胞移植である、と記載されている。一方、中間リスク神経芽腫に用いられる化学療法は、中等量のシクロホスファミド、ドキソルビシン、カルボプラチン、エトポシドの組み合わせである、と記載されている。

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

ドキソルビシンを含む併用療法は有効ではあるが、VAC 療法単独と比べ有効であると示した研究結果は得られていない、として treatment options under clinical evaluation に位置づけられる。

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

眼内の網膜芽腫にはビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドの併用、またはビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシドの併用による化学療法が転移を防ぐために行われる。

眼外進展の網膜芽腫には、放射線照射や化学療法が施行されているが、有効性ははっきり証明されていない。化学療法ではビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドの併用、ビンクリスチン、カルボプラチン、エトポシドの併用、さらに自家幹細胞移植との組み合わせが試みられ、CNS 以外の転移症例に有効である。

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

ステージ I~IV の肝芽腫において、標準治療レジメンは、シスプラチン+フルオロウラシル+ビンクリスチン、または、シスプラチン+ドキソルビシンである。外科手術との組み合わせによって、5 生率はステージ I/II で 90%以上、ステージ III で 60-65%、ステージ IV で 50%を達成する。

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

ステージ III および IV のウイلمス腫瘍に対してはビンクリスチン、アクチノマイシン D、ドキソルビシンの組み合わせが用いられる。2 年無再発生存率は組織学的に予後良好タイプであればステージ I で 94.5%、ステージ IV でも 80.6%を達成する。

⑤ 総評

代表的な小児悪性固形腫瘍であるユーイング肉腫、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫のすべての癌腫において、塩酸ドキソルビシンが第一選択の薬剤として使用されている事が、上記の主要論文、総説、教科書の記載、および米国国立がん研究所 (NCI) のホームページの記載、のいずれにおいても確認できる。以上の根拠からみて、小児悪性固形腫瘍に対しての本剤を含む多剤併用療法の有効性、安全性は医学・薬学上公知であると判断できる。

3. 裏付けとなるデータについて