

抗がん剤報告書作成様式 (案) : エトポシド (小児)

1. 報告書の対象となる療法等について

| | |
|--|---|
| 療法名 | 小児がんに対するエトポシドを含む多剤併用療法 |
| 未承認効能・効果を含む医薬品名 | エトポシド |
| 未承認用法・用量を含む医薬品名 | |
| 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, 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍, 腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍など) |
| 予定用法・用量 | <u>エトポシドとして, 1日量 100 から 150 mg/m² (3歳以下では 5 mg/kg, 体重 10 kg 未満では 3.3 mg/kg) を 3 ないし 5 日間点滴静注し 3 週間休薬する.</u> 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増減する. |
| 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>本剤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>ユーイング肉腫ファミリー腫瘍</p> <p><u>エトポシド</u> <u>100 mg/m² 点滴静注, 5 日間</u></p> <p><u>イホスファミド</u> <u>1.8 g/m² 点滴静注, 5 日間</u></p> <p>横紋筋肉腫</p> <p><u>ビンクリスチン</u> <u>1.5 mg/m² 静注, 1 日</u></p> <p><u>イホスファミド</u> <u>1.8 g/m² 点滴静注, 5 日間</u></p> <p><u>エトポシド</u> <u>100 mg/m² 点滴静注, 5 日間</u></p> <p>神経芽腫</p> <p><u>エトポシド</u> <u>100 mg/m² 点滴静注, 4 日間</u></p> <p><u>塩酸ドキソルビシン</u> <u>30 mg/m² 静注または点滴静注, 1 日</u></p> <p><u>シスプラチン</u> <u>60 mg/m² 点滴静注, 1 日</u></p> <p><u>シクロホスファミド</u> <u>1,000 mg/m² 点滴静注, 2 日間</u></p> <p>または,</p> <p><u>エトポシド</u> <u>125 mg/m² 持続点滴静注, 4 日間</u></p> |

| | | |
|--|----------------------|--|
| | <u>シスプラチン</u> | <u>40 mg/m² 持続点滴静注, 4日間</u> |
| | <u>塩酸ドキソルビシン</u> | <u>10 mg/m² 持続点滴静注, 4日間</u> |
| | <u>イホスファミド</u> | <u>2.5 g/m² 静注, 4日間</u> |
| | または | |
| | <u>エトポシド</u> | <u>125 mg/m², 4日間</u> |
| | <u>イホスファミド</u> | <u>2.5 g/m², 4日間</u> |
| | <u>塩酸ドキソルビシン</u> | <u>10 mg/m², 3日間</u> |
| | <u>シスプラチン</u> | <u>40 mg/m², 3日間</u> |
| | または, | |
| | <u>エトポシド</u> | <u>100 mg/m², 5日間</u> |
| | <u>ピラルビシン</u> | <u>40 mg/m², 1日</u> |
| | <u>シスプラチン</u> | <u>25 mg/m², 5日間</u> |
| | <u>シクロホスファミド</u> | <u>1,200 mg/m², 2日間</u> |
| | 網膜芽腫 | |
| | <u>エトポシド</u> | <u>150 mg/m² (3歳以下では5 mg/kg), 5日間</u> |
| | <u>カルボプラチン</u> | <u>560 mg/m² (3歳以下では18.6 mg/kg), 1日</u> |
| | <u>ビンクリスチン</u> | <u>1.5 mg/m² (3歳以下では0.05 mg/kg), 1日</u> |
| | 肝芽腫 | |
| | <u>エトポシド</u> | <u>100 mg/m² (体重10kg未満では3.3 mg/kg), 3日間</u> |
| | <u>シスプラチン</u> | <u>40 mg/m² (体重10kg未満では1.3 mg/kg), 5日間</u> |
| | または, | |
| | <u>エトポシド</u> | <u>100 mg/m² (体重10kg未満では3.3 mg/kg), 4日間</u> |
| | <u>カルボプラチン</u> | <u>200 mg/m² (体重10kg未満では6.7 mg/kg), 4日間</u> |
| | 腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍 | |
| | <u>エトポシド</u> | <u>100 mg/m², 5日間</u> |
| | <u>カルボプラチン</u> | <u>160 mg/m², 5日間</u> |

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. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

1. Grier H.E, Krailo M.D, Tarbell N.J, et al. NEJM 348: 694-701, 2003.
2. Bacci G, Ferrari S, Bertori F, et al. J Clin Oncol 18:4-11, 2000.
3. Marina NM, Pappo AS, Parham DM, et al. J Clin Oncol 17:180-190, 1999.
4. Wexler K, Delancy TF, Tsokos M, et al. Cancer 78: 201-911, 1996.
5. Picci P, Bohling T, Bacci G, et al. J Clin Oncol 15: 1553-1559, 1997.
6. Hoffmann C, Ahrens S, Dunst J, et al. Cancer 85: 869-877, 1999.
7. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al. J Pediatr Hematol Oncol 25: 118-124, 2003.
8. Paulussen M, Aherens S, Burdach S, et al. Ann Oncol 9: 275-281, 1998.
9. Burdach S, van Kaick B, Laes HJ, et al. Ann Oncol 11: 1451-1462, 2000.
10. Bisogno G, Carli M, Stevens M, et al. Bone Marrow Transplant 30: 297-302, 2002.
11. Burdach S, Meyer-Bahlburg A, Laws HJ, et al. J Clin Oncol 21: 3072-3078, 2003.

B. 横紋筋肉腫

12. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. J Clin Oncol 19: 3091-3102, 2001.
13. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. J Clin Oncol 5: 1191-1198, 1987.
14. Baker KS, Anderson JR, Link MP, et al. J Clin Oncol 18: 2427-2434, 2000.
15. Breitfeld PP, Lyden E, Beverly RR, et al. J Pediatr Hematol Oncol 23: 225-233, 2001.

C. 神経芽腫

16. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. N Engl J Med 341: 1165-1173, 1999.
17. Matthay KK, Peres C, Seeger RC, et al. J Clin Oncol 16: 1256-1264, 1998.
18. Katzenstein HM, Bowman LC, Brodner GM, et al. J Clin Oncol. 16: 2007-2017, 1998.
19. Kletzel M, Katzenstein M, haut PR, et al. J Clin Oncol 20: 2284-2292, 2002.
20. Cohn SL, Moss TJ, Hoover M, et al. Bone marrow Transplant 20: 541-551, 1997.
21. Frappaz D, Michon J, Coze C, et al. J Clin Oncol 18: 468-476, 2000.
22. Frappaz D, Perol D, Michon J, et al. Br J Cancer 87: 1197-1203, 2002.
23. Rubie HR, Hartmann O, Michon J, et al. J Clin Oncol 15: 1171-1182, 1997.
24. Stram DO, Matthay KK, O'leary M, et al. J Clin Oncol 14: 2417-2426, 1996.
25. Kaneko M, Tsuchida Y, Uchino J, et al. J Pediatr Hematol Oncol 21: 190-197, 1999.
26. Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, et al. J Pediatr Hematol Oncol 24: 613-621, 2002.

D. 網膜芽腫

27. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. J Clin Oncol 18:12-17, 2000.
28. Shields CL, Hanavar SG, Meadows AT, et al. Am J Ophthalmol 133: 657-664, 2002.
29. Shields CL, de Potter P, Himelstein BP, et al. Arch Ophthalmol 114: 1330-1338, 1996.
30. Shields CL, Shelil A, Cater J, et al. Arch Ophthalmol 121: 1571-1576, 2003.
31. Advani SH, Rao SR, Iyer RS, et al. Med Pediatr Oncol 22: 125-128, 1994.

32. Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al. J Clin Oncol 13: 902-909, 1995.
33. Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V, et al. Cancer 74: 722-732, 1994.
34. Beck NM, Balmer A, Dessing C, et al. J Clin Oncol 18: 2881-2887, 2000.
35. Brichard B, De Bruycker JJ, De Potter P, et al. Med Pediatr Oncol 38: 411-415, 2002.
36. Chantada G, Fandino A, Casak S, et al. Med Pediatr Oncol 40: 158-161, 2003.
37. Antoneli CBG, Steinhorst F, Ribeiro KCB, et al. Cancer 98: 1292-1298, 2003.

E. 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍

38. Katzenstein HM, London WB, Douglass EC, et al. J Clin Oncol 20: 3438-3444, 2002.
39. Fuchs J, Rydzynski J, von Schweinitz, D, et al. Cancer 95: 172-182, 2002.

F. 腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍

40. Pein F, Pinckerton R, Tournade MF, et al. J Clin Oncol 11: 1478-1481, 1993.
41. Pein F, Tournade M-F, Zucker J-M, et al. J Clin Oncol 12: 931-936, 1994.
42. Pein F, Michon J, Balteau-Gouanet D, et al. J Clin Oncol 16: 3295-3301, 1998.

② 教科書

A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

1. Ginsberg JP, Woo SY, Johnson ME, Hicks MJ, Horowitz ME. Chemotherapy. Treatment. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In: Philip A. Pizzo/David G. Polack (eds). Principles and Practice of Pediatric oncology, 4th eds. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 2002, p999-1005.

本剤とイホスファミドの併用療法は再発ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (ESFT) に対して高い抗腫瘍活性を示すし、新規診断症例に対しても同様である旨、記載がある。また、「Combination chemotherapy studies」の中で、論文1を引用するとともに、その成績を転記し、本剤とイホスファミドの併用療法 (IE療法) を加えた方が成績が良好であったことを示している。一方、IE療法を加えても成績は変わらなかったとする別の報告 (Cancer 82; 1174-1183, 1998.) があるものの、IE療法の施行回数が少なかったことをはじめとして、幾つかの問題点があることを指摘し、限局したESFTに対してはIE療法を加えることは今や標準的であると述べられている。

一方、晩期に認められる合併症として二次がんについての記載がある。化学療法剤に起因すると思われるものとして急性白血病が代表であり、266例の本疾患生存者を観察したところ、20年後に二次がんを発症する割合が $9.2 \pm 2.7\%$ であった。二次がんを発症した16例のうち10例は肉腫であり、発生部位は過去の照射野内かその近傍であり、照射量依存性であった。一方、肉腫以外の二次がんとしては急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、髄膜腫、気管支肺癌、基底細胞癌、子宮頸部癌が各一例であった。これらのうち急性白血病は骨髄異形成症候群と並んで、本剤ないし本剤を含む併用化学療法に起因する二次がんと考えられている (Pui CH, et al. N Eng J Med 325: 1682-1687, 1991) ものである。その他、髄膜腫、気管支肺癌、基底細胞癌、子宮頸部癌は治療関連二次がんであるか否かは不明である。

B. 横紋筋肉腫

2. 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. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 2002, p953-956.

シスプラチン、本剤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ことや、イホスファミドが本剤ないしドキソルビシンと併用で新規症例および再発症例に対して高い抗腫瘍活性を示すこと、さらに、これらの事実からビンクリスチンとイホスファミドならびに本剤からなるVIE療法が、Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) -IVで評価されるに至った、との記載がある。さらに小児横紋筋肉腫ならびに分類不能肉腫に対するIRS-IVで推奨する化学療法としてVIE療法が挙げられている。

C. 神経芽腫

3. 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、シスプラチン 60 mg/m² 1日、ドキソルビシン 30 mg/m² 1日、本剤 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、シスプラチン 40 mg/m² 5日、本剤 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、シスプラチン 90 mg/m² 5日、本剤 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。

D. 網膜芽腫

4. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chevez-Barrios P, Hurwitz MY, Chintagumpla MM. THERAPEUTIC OPTIONS, RETINOBLASTOMA. In: Pizzo PA and Poplack DG (eds). Principle and Practice of Pediatric Oncology, 4th eds. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 2002, p825-846.

網膜芽腫に対する治療法としては、眼科的局所療法と放射線療法、ならびに抗がん剤による化学療法単独ないし組み合わせを、疾患の進展状況に応じて使い分けることとなるが、何れにせよ、化学療法を考慮する状況においては、ビンクリスチン、カルボプラチンならびに本剤の併用療法が推奨されている。

E. 肝芽腫

- 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.

肝原発腫瘍の中でより稀な組織型を示すもの場合には、推奨化学療法を規定することは困難であるものの、イホスファミドとカルボプラチンならびに本剤の併用が分類不能肉腫に対して反応を示す場合があることが記載されている。

F. 腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍

- Grundy PE, Green DM, Coppes MJ, Breslow NE, Richey ML, Perlman EJ, Macklis RM. GENERAL CHEMOTHERAPY PRINCIPLES, RENAL TUMORS. In: Pizzo PA and Poplack DG (eds). Principle and Practice of Pediatric Oncology, 4th eds. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS: Philadelphia, 2002, P879-884.

1969年から開始され米国の National Wilms' Tumor Study シリーズに基づいた記載が為されている。本剤を含んだ併用療法を施行すべき患者としては、腫瘍の stage と組織型によって決められている。すなわち、stage II 以上の anaplastic histology と全ての stage の明細胞肉腫および Rhabdoid 腫瘍においては、本剤を含んだ治療スケジュールを施行するものと記載されている。さらに、再発症例においては、最適の化学療法は定まっていないものの、カルボプラチンと本剤の併用療法は有効であること、本剤とイホスファミドの併用療法は極めて有効であることが記載されている。

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

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

論文 1 が公表される前に、米国臨床癌学会で発表された結果などを引用し、限局した腫瘍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・アクチノマイシン D の併用療法に加えて、本剤とイホスファミドの併用療法が有効なようだと述べている。

一方、ドキソルビシン、シクロホスファミド、イホスファミドおよび本剤などは治療関連急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群を誘発することが知られており、注意を喚起している。

B. 横紋筋肉腫

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

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、本剤とシスプラチン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 療法にドキソルビシンとシスプラチンの併用療法を組み込んだ場合、VAC 療法にドキソルビシン、シスプラチン、ならびに本剤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。一

方、本剤とイホスファミドは再発横紋筋肉腫に対して抗腫瘍活性を持ち、この併用療法が IRS-IV 研究で無作為比較試験として検討されたことが述べられている。

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

本総説の chemotherapy の項目内で、横紋筋肉腫に対して抗腫瘍活性を持つ抗悪性腫瘍剤として、ビンクリスチン、アクチノマイシン D、ドキソルビシン、シクロホスファミド、イホスファミド、そして本剤が挙げられている。また、論文 12 を引用して、遠隔転移のない横紋筋肉腫に対するビンクリスチン、イホスファミド、本剤の併用療法が取り上げられている。

C. 神経芽腫

4. 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、シスプラチンならびに本剤から構成される 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。

D. 網膜芽腫

5. Schouten-van Meeteren AYN, Moll AC, Imhof SM, et al. *Med Pediatr Oncol* 38: 428-438, 2002.

網膜芽腫の治療には、全身化学療法と眼科的局所療法を疾患の進行度に応じて様々に組み合わせることが基本であるが、本総説では化学療法に重点を置いた概説を行っている。摘出眼が病理組織学的に浸潤性が高いと判断される場合には、遠隔転移を予防する目的でビンクリスチンと本剤ならびにシクロホスファミドの 3 剤併用化学療法を 6 コース行うことが、現在の治療戦略であると述べられている。また、Grabrowski and Abramson の病期分類 (GA) で II 期となる症例を対象とし、本剤を含む治療スケジュールを施行された代表的な臨床試験として 3 つが掲載されている。加えて第 II 相試験であるが、本剤とカルボプラチンの併用療法が有効であったことにも言及している。GA/IV 期の場合、ビンクリスチン、シクロホスファミド、シスプラチンならびに本剤の併用療法と、カルボプラチンと本剤の併用療法が有効であることが述べられている。一方、眼内の腫瘍量を減量する目的で全身化学療法が行われるが、その際にもビンクリスチン、本剤ならびにカルボプラチンの併用療法が主に用いられていることが記載されている。

6. Makimoto A. Results of treatment of retinoblastoma that has infiltrated the optic nerve, is recurrent, or has metastasized outside the eyeball. *Int J Clin Oncol* 9: 7-12, 2004.

18 例の遠隔転移例を含む、59 例の進行性網膜芽腫に対して 1980-1989 年までの期間はビンクリスチン、ピラルビシン、シクロホスファミドの併用療法、1990-2001 年までの期間は同療法とエトポシドとシスプラチンの併用療法の交代療法を行った。全体の全生存率は 70% で、1980-1989 年までの全生存率 54% に比べ、本剤を含む治療が行われた 1990-2001 年までの全生存率は 89% であり、特に stage IV の治療成績の向上が認められた。

E. 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍

7. Herzog CE, Andrassy RJ, and Eftekhari F. *Oncologist* 5: 445-453, 2000.

論文38を取り上げ、著者らは同論文で使用した本剤とカルボプラチンに加えてイホスファミドを併用投与し、寛解には至らないまでも very good partial response を得た後に肝移植を施行していると述べている。

F. 腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍

本疾患と本剤の関連に関する総説その他は見あたらない。

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. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

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

“Localized Tumors of the Ewing’s Family”の“Standard treatment options”に、現在の米国における標準化学療法は、ビンクリスチン・ドキシソルビシン・シクロホスファミドとイホスファミド・本剤とを交互に行う治療法である、と論文1を引用して記載されている。

B. 横紋筋肉腫

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

“Chemotherapy treatment options”の“Standard treatment options”にある“High-risk patients”に、イホスファミドと本剤の併用療法は、全生存率においてイホスファミドとドキシソルビシンの併用療法と同等で、ビンクリスチンとメルファランの併用療法よりも優れている、と記載されている。

C. 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、シスプラチン、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本剤がしばしば用いられる、と記載されている。

D. 網膜芽腫

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

“Intraocular Retinoblastoma”の6項に、全身化学療法を行うことで腫瘍量減量と放射線外照射成功したこと、ビンクリスチンとカルボプラチンで治療されることが多いが本剤を加えることで更に良好な結果が得られること、ただし本剤を加えることで急性白血病のリスクを上昇させること、が記載されている。“Unilateral disease”の“Treatment option”には機能温存その他の目的で全身化学療法を行うが、中でも一部の高危険群ではビンクリスチン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、あるいはビンクリスチン、カルボプラチン、本剤の併用療法を行う旨、記載がある。“Bilateral disease”の“Treatment option”の項にも、カルボプラチンと本剤による化学療法が一般的に行われていることが記載されている一方で、本剤に起因すると思われる二次性急性白血病に関して記載されているが、放射線外照射による二次がんと大差がないことも述べている。

E. 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍

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

“Stage III childhood liver cancer/stage IV childhood liver cancer”の中で、初期治療抵抗性の場合には本剤とシスプラチンの併用療法（米国 Pediatric Oncology Group の第 II 相試験：未発表）などの治療が考慮されるべきであると述べられている。

F. 腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍

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

“Treatment option overview”の項、”Clear cell sarcoma of the kidney” (CCSK) に stage II から IV のびまん性 anaplasia（組織型）と全ての stage の CCSK は、ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドならびに本剤による併用化学療法が施行されている旨、記載されている。以下、”Stage II Wilms’ Tumor”, ”diffuse anaplasia (70 % 4-year survival)”, ”Stage III Wilms’ Tumor”, ”Diffuse anaplasia (56 % 4-year survival)”, ”Stage IV Wilms’ Tumor”, ”Diffuse anaplasia (17 % 4-year survival)”, ”Clear cell sarcoma of the kidney, Treatment options under clinical evaluation”の項にも、同併用療法を行うことが記載されている。

⑤ 総評

以上の根拠から、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍や横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍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。

3. 裏付けとなるデータについて

臨床試験の試験成績に関する資料

以下に、本報告書「2. 公知の取扱いについて①」に記載した論文番号に従って、主要評価論文内容の概略を記載する。なお、毒性情報は記載のある限り引用した。

A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

論文 1 (Grier H.E, Krailo M.D, Tarbell N.J, et al. NEJM 348: 694-701, 2003.)

米国 Children’s Cancer Group と Pediatric Oncology Group が協力し、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の限局した 398 例を前方視的に、これまでの VDC 療法（ビンクリスチン 1.5 mg/m² 1日、ドキソルビシン 37.5 mg/m² 2日間、シクロホスファミド 1.2 g/m² 1日）のみの群と、VDC 療法と IE 療法（イホスファミド 1.8 g/m² 5日間、エトポシド（本剤）100 mg/m² 5日間）を交互に行う群とで無作為化比較試験を行った。ただし、ドキソルビシンが総計 375mg に達した後は、代わりに アクチノマイシン D (1.25 mg/m² 1日) を投与した。登録症例の年齢分布は、9歳以下が30%、10歳から18歳未満が57%であった。その結果、5年無イベント生存率はそれぞれ54%と69% (p=.005)であり、VDC 療法に IE 療法を加えた治療が有意に優れていた。120例遠隔転移例120例の5年無イベント生存率はいずれの群においても22%と差を認めなかった。

一方、治療関連合併症死は12例に発生した。死因の内訳は7例が感染症、4例が心毒性、1例が出血であった。