

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

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 (文献 A-1)

対象は、30歳以下の518人で、うち120人が転移例である。9歳以下が121人、10-17歳が227人、18歳以上が50人であった。シクロホスファミド1.2 g/m² x1、ビンリスチン1.5 mg/m² x1、ドキソルビシン37.5 mg/m² x2 (VDC療法)、イホスファミド1.6g/m² 5日間、エトポシド100mg/m² を5日間 (IE療法) を交互に3週毎に施行。ただし、ドキソルビシンが総計375mgに達した後は、ドキソルビシンの代わりに アクチノマイシン D 1.25 mg/m² x1 を投与した。合計、17コース、49週行った。限局した398例を前方視的に、従来のVDC療法のみと、これにIE療法を交互に行う治療を比較検討し、5年EFSはそれぞれ54%と69%でVDCにIEを加えた治療が有意に優れていた。転移例は共に22%と同程度であった。副作用は死亡した12人中7人は感染症で、4人はドキソルビシンによる心毒性障害で死亡する。IE療法の時が赤血球輸血が多かった。

(2) Bacci G, et al. J Clin Oncol 18:4-11, 2000. (文献 A-8)

骨盤に限局した77例の症例に関して検討した。ビンリスチン1.5 mg/m² x1日、ドキソルビシン40 mg/m² x2日、シクロホスファミド200mg/m² x1日、イホスファミド1.8g/m² x5日、エトポシド100 mg/m² x5日、と共にアクチノマイシン-D 1.25 mg/m² x1。組み合わせはVDC, VAC, VAI, またはIEが1コースとして使用される(最も新しいREN-3)。4つのプロトコール (REA-1, REN-1, 2, 3) で治療された一連のケースシリーズ10年EFSは55%。成績を限局例の非骨盤例と比較すると5年EFS、10年EFSでは、それぞれ46%vs 64%、44% vs 69%と骨盤症例の予後不良なことが明らかである

(3) Paulussen Met al. J Clin Oncol 19: 1818-1829, 2001. (文献 A-4)

CESS (Multicenter Cooperative Ewing's Sarcoma study) (1986-1991) の臨床研究、対象は301人、standard risk52人、high risk 241人。年齢は、8.5か月より47歳、平均15歳であった。standard risk52人にはビンリスチン1.5mg/m²、ドキソルビシン30mg/m² x2、シクロホスファミド1200mg/m² x1と交互に、ビンリスチン1.5mg/m²、シクロホスファミド1200mg/m²、アクチノマイシン D 0.5mg/m² x3 (VACA) を合計12コース。高リスク241人例には、上記のシクロホスファミド1200mg/m² x1をイホスファミド3g/m² x2で置き換えたもの (VAIA) を12コース行った。結果は、小腫瘍量、四肢末端例にVACA療法を用いて10年EFSは、52%。腫瘍量が100mlを越える例や体幹に発症した症例にはVAIA療法を用いて10年EFSは、51%と良好であった。合併症は、6人(2%)に致死的な合併症(敗血症3人、1人は脳梗塞、1人は照射中腸管穿孔、心停止)認めた。4人に2次癌を発症(1.3%)した。

(4) Kung FE, et al. J Pediatr Hematol Oncol 17:265-269 (文献 A-9)

米国 Pediatric Oncology group の Phase I, II 研究の報告である。1990-1992年までの21歳以下、92人の患者にイホスファミド1.5g/m² x3、エトポシド100mg/m² x3、カルボプラチン300mg/m² x3 (ICE療法) を投与した。カルボプラチンは投与量を300mg/m² から徐々に増量し700mg/m² まで増

量した。対象疾患は、これまでの標準的治療に反応しないか、または再発した症例で、今回に係る疾患群はユーイング肉腫 8 人、神経芽腫 12 人、ウィルムス腫瘍 10 人であった。治療反応性は、部分寛解または完全寛解は、それぞれ 2 人、7 人、7 人と良好であった。重篤な治療毒性は、肉眼的血尿 2%、クレアチニンの上昇 2%、ファンコニー症候群 1%であった。

B. 横紋筋肉腫

(1) Crist WM, et al. J Clin Oncol 2001; 19: 3091-3102 : (Phase III RCT) (文献 B-3)

米国 IRS-IV の研究結果である。883 人の遠隔転移のない新規横紋筋肉腫症例で年齢は 10 歳以下が 72% で、1 歳以下は、5% であった。治療はビンクリスチン、アクチノマイシン D、シクロホスファミドの併用療法 (VAC) とビンクリスチン、アクチノマイシン D、イホスファミドの併用療法 (VAI)、ビンクリスチン、イホスファミド、エトポシドの併用療法 (VIE) について第 III 相比較試験が行われた。なお、投与量はビンクリスチン $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、アクチノマイシン D $0.015\text{mg}/\text{kg}/\text{d} \times 5$ 、シクロホスファミド $2.2\text{g}/\text{m}^2$ 、イホスファミド $1.8\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ であった。それぞれの治療アームの 3 年 FFS は 75%、77%、77% と有意な差はなかった ($P = .41$)。また 3 年生存率においてもそれぞれ 84%、84%、88% と有意な差はなかった ($P = .63$)。治療による毒性は、重篤な腎障害は 2% にみとめた。10 人が 2 次癌を発症した。治療関連死は 8 人であった。

(2) Philip P et al. J Pediatr Hematol Oncol 2001; 23: 225-233 : (Phase II window) (文献 B-4)

1991-1995 年、年齢は 21 歳以下、遠隔転移を有する新規横紋筋肉腫 128 例に対してビンクリスチン、メルファラン (VM)+VAC または イホスファミド-エトポシド (IE)+VAC のいずれかの第 II 相 window regimen を受けた。治療は、46 週行われた。投与量はイホスファミド $1.8\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ であった。結果奏効率は VM 群 74%、IE 群 79% ($p = .428$)。3 年無増悪生存率と全生存率はそれぞれ 19% vs. 33% ($p = .043$)、27% vs. 55% ($p = .012$) であり、IE 群の方が高い生存率を示した。

C. 神経芽腫

(1) Matthay KK, et al. N Engl J Med 341:1165-1173, 1999 : (Phase III RCT) (CCG3891)

(文献 C-1)

年齢は 1 歳より 18 歳で stage 4 神経芽腫小児 189 人に対して寛解導入化学療法 (初期化学療法) としてイホスファミド ($2.5\text{g}/\text{m}^2$ (day0-3)) とドキソルビシン ($30\text{mg}/\text{m}^2$ (day2)), シスプラチン ($60\text{mg}/\text{m}^2$ (day0)), エトポシド ($100\text{mg}/\text{m}^2$ (day2-5)) 及びシクロフォスファミド ($1,000\text{mg}/\text{m}^2$ (day3, 4)) の併用療法を 28 日ごとに 5 サイクルを行い、その後の地固め療法として骨髄破壊的大量化学療法 + 移植群と化学療法群に分かれる無作為割付比較試験が行われた。移植群の前処置は、メルファラン $140\text{mg}/\text{m}^2$ 、カルボプラチン $1,000\text{mg}/\text{m}^2$ 、エトポシド $640\text{mg}/\text{m}^2$ を 4 日間に分けて分割投与し、化学療法群はシスプラチン $160\text{mg}/\text{m}^2$ 、エトポシド $500\text{mg}/\text{m}^2$ 、ドキソルビシン $40\text{mg}/\text{m}^2$ 、イホスファミド $2.5\text{g}/\text{m}^2$ (day0-3) を 3 サイクル投与する。本剤は両群で寛解導入化学療法に使用され、また無作為割付後の地固め化学療法における化学療法群で使用されている。奏効率は、大量化学療法 + 移植群で 3 年無病生存率 34.4%、化学療法群で 22.4% であった。血液学的な治療毒性

は、初期治療中に grade3, 4 は、71%認めた。治療関連死は移植群と化学療法群では6%と3%で有意な差は認めなかった。：(Phase III RCT) (CCG3891)

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

228人(1歳以下89人、1歳以上139人)のstage IIIの神経芽腫患児に、寛解導入化学療法としてイホスファミド $2.5\text{g}/\text{m}^2 \times 4$ とドキソルビシン $10\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$, シスプラチン $40\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$, エトポシド $125\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$ の併用療法 (CCG-3891 研究) あるいはドキソルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2$ と シスプラチン $60\text{mg}/\text{m}^2$, エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$, シクロホスファミド $900\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$ の併用療法 (CCG-3881 研究) が行われた。寛解導入療法後に CCG-3881 研究、CCG-3891 研究ともに骨髄破壊的移植前処置にカルボプラチン $250\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$, エトポシド $160\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$, TBI 10Gy を使用して地固め療法を行った。奏効率は Favourable biology 群で、4年無イベント生存率 (EFS) は100%と良好であり、Unfavourable biology 群でも54%と良好な成績であった。治療毒性は、重篤な腎障害、心筋障害、聴力障害などは、5%以下であった。4人が治療関連死したが、全員1歳以上で2人は原疾患の増悪によるものであった。

(3) KatzenHM, et al. J Clin Oncol 16: 2007-2017, 1998 (文献 C-3)

110人の Stage D (S) の乳児神経芽腫患児で、寛解導入化学療法としてイホスファミド $2.5\text{g}/\text{m}^2 \times 4$ と、ドキソルビシン $10\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$, シスプラチン $40\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$, エトポシド $125\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$ の併用療法 (CCG-3891 研究) あるいはドキソルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2$ と シスプラチン $60\text{mg}/\text{m}^2$, エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$, シクロホスファミド $900\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$ の併用療法 (CCG-3881 研究) が行われた。寛解導入療法後に CCG-3881 研究、CCG-3891 研究ともに骨髄破壊的移植前処置にカルボプラチン $250\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$, エトポシド $160\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$, TBI 10Gy を使用して地固め療法を行った。奏効率は発症年齢が2ヶ月以上の患児では3年生存率は93% (70人)、発症年齢が2ヶ月以下では3年生存率は71% (40人)と良好であった。16人が死亡した。16人中13人が原疾患の再発で死亡した。

D. 網膜芽腫

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

1987-2000年まで経験した眼球外進展の網膜芽腫83例の解析。1期(1987-1991)はシスプラチン、テニポシド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドの組み合わせで、2期(1992-2000)はシスプラチン、テニポシドにイホスファミド $1.8\text{g}/\text{m}^2$ 5日間とエトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2$ 5日間のコースを追加した。1期が43例2期が40例。5年生存率は1期が55.1%、2期が59.4%で有意差はなかった。2年無イベント生存率は、AVE群で84%、DEVI群で71%であった。治療毒性に関しては記載されていなかった。

E. 肝芽腫

(1) Von Schweinitz D, et al.: Eur J Cancer. 33:1243-9, 1997 (文献 E-1)

German Society for Paediatric Oncology and Haematology からの報告。イホスファミド $3.5\text{g}/\text{m}^2$ (over 72 h days 1-3) をシスプラチン $100\text{mg}/\text{m}^2$ (over 5 days 4-8) と ドキソルビシン $60\text{mg}/\text{m}^2$ (over 48 h, days 9-10) と併用投与するプロトコール。長期の無病生存率は stage I: 21/21; stage II: 3/6; stage III: 28/38; and stage IV: 2/7 (全ステージ 75%) であった。治療毒性に関しては記載されていなかった。

(2) Fuchs J. et al. Cancer 95:172-82, 2002 (文献 E-2)

German Society for Paediatric Oncology and Haematology からの報告。過去 1994-1998 まで 69 人を治療した。77%の患者が生存中である。シスプラチン 100mg/m², イホスファミド 3.0 g/m² 3 日間、1 日目だけ 0.5g/m² 投与し、ドキソルビシン 60mg/m² とエトポシド 400mg/m², カルボプラチン 800mg/m² の組み合わせの治療を行っている。48 人中 41 人部分寛解になった。治療毒性では、22 人に 7 人に重篤な白血球減少、5 人に好中球減少性発熱、3 人にクレアチニンクリアランスが 50 以下に、1 人に心筋障害を認め、投与量を 80%に減量した。

F. 腎芽腫

(1) Tournade MF, et al. J Clin Oncol 19: 488-500, 2001 (文献 F-1)

欧州 International Society of Pediatric Oncology (SIOP) における大規模臨床試験の報告。組織型と病期に応じて、治療スケジュールを設定。全登録症例数 382 例。Favorable もしくは standard histology の stage II もしくは III に対して、塩酸ドキソルビシン 50 mg/m² x 1 日を 4 ないし 6 週間隔で、ピンクリスチン 1.5 mg/m² x 1 日を 1 週間隔、ダクチノマイシン 15 μg/kg x 5 日を 4 ないし 6 週間隔と併用 (AVE 群)。Anaplastic histology もしくは clear-cell 肉腫の stage I, II, III に対して、塩酸ドキソルビシン 50 mg/m² x 1 日を 7 ないし 10 週間隔で、アクチノマイシン D 30 μg/kg x 1 日を 7 ないし 9 週間隔、イホスファミド 3g/m² x 2 日を 9 週間隔で併用 (DEVI 群) した。

(2) Abu-Ghosh AM, et al. Ann Oncol 13:460-469, 2002 (文献 F-3)

Children's Cancer Group (CCG) よりの報告で対象は 12 か月以上、22 歳以下が対象である。再発した 11 人の Wilms 腫瘍について ICE (イホスファミド 1.8g/m² 5 日間、エトポシド 100mg/m² 5 日間、カルボプラチン 400mg/m² 2 日間) で治療を行い CR か PR は 82%であった。3 年 EFS は 63%であった。再発した Wilms 腫瘍に対しては、80%以上の反応があり有効と考える。副作用に関しては、非血液学的な grade IV の毒性が 5 人 (45%) に出現した。肺炎、敗血症などであるが回復した。1 人に慢性の腎障害が発症している。

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

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に有効性を求めるのは非常に困難である。この背景において、イホスファミドは、ほとんど全ての小児悪性固形腫瘍に対する第一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。イホスファミドは、用法・用量は併用する場合の抗がん剤により、多少の違いがあるものの、全ての小児悪性固形腫瘍の治療に不可欠な治療薬である。1. の予定用法・用量に示した併用療法のいずれかを参考とし、全ての小児悪性固形腫瘍に対応可能と考えられる。

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、イホスファミド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。絶対症例数の少ない網膜芽腫を除いては、いず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イホスファミドの有効性が示されており、網膜芽腫においても複数のケースシリーズ、前向き第II相試験が示す高い有効性のデータから、第一選択薬のひとつである事は疑いない。

このうち、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、肝芽腫、腎芽腫およびその関連疾患においては、欧米にて施行された大規模臨床試験の結果を踏まえ、併用療法の中で用いられているイホスファミドの使用量等から、小児固形癌に対する効能・効果及び用法・用量を設定した。イホスファミドを含み、現在、標準治療レジメンとして認められるレジメンを参考として、上記1.に記載した。一方、神経芽腫および網膜芽腫においては、国、研究グループ、施設によって、独自のレジメンを使用されている事が多いので、標準治療法として一義に決定する事が困難であるため、上記1.に示した用法・用量のイホスファミド、小児がん専門医師が妥当であると考え併用薬剤の用量設定において使用する。横紋筋肉腫においては、標準治療である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）療法に対するドキソルビシン追加の優越性は必ずしも証明されているとはいえないが、イホスファミドを含んだVAI（ビンクリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド）療法やVIE（ビンクリスチン、イホスファミド、エトポシド）療法がそれに匹敵する有効性及び安全性を有していることが示されており、限られた進行度および組織型の患者に対しては依然利益があるものと考えられ、また、標準治療に無効な一群では積極的に使用されるべき薬剤であると考えられる。

また、6疾患のうち難治例や再発例に対する第2選択療法としてICE（イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド）療法、イホスファミド $1.8\text{g}/\text{m}^2$ 点滴静注5日間（第1～5日エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2$ 点滴静注5日間（第1～5日）、カルボプラチン $400\text{mg}/\text{m}^2$ 点滴静注2日間（第4, 5日）が広く欧米で用いられている。最近では、イホスファミド、カルボプラチン、エトポシドの投与期間、投与量がそれぞれ若干変更され用いられることもある。（Charles BP et al. Med Pediatr Oncol 27:145-148, 1996, Carli M et al. Oncology 65(supple2):99-104, 2003, Fulfaro F, et al. Oncology 65(supple2):21-30, 2003, Cairo MS Seminar Oncol 22(Suppl 7):23-27, 1995, Maina MN, et al. J Clin. Oncol 23:328-334, 1994）5. 国内における本剤の使用状況についての箇所に記載した文献の内、A-(4), B-(4), C-(2), F-(2)では、ICE療法の使用が報告されており、国内でも広く用いられていることは明らかである。

これらの事実は、原著論文のみならず、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、イホスファミドが小児悪性固形腫瘍の治療の第一選択薬剤として、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有効であると考えられるである事は、医学薬学上公知であると考えられる。

以下に個々の腫瘍に対する位置づけを詳述する。

A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）

現在利用可能な薬剤の内、ESFT に対して有効性が高いものは、これまでの臨床試験の結果、ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドの組み合わせ（VDC）が、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の「標準的」な化学療法として広く受け入れられ、この化学療法と適切な局所療法に

より骨盤原発を除く非転移例の約 60%が治癒に至るようになった。米国の National Cancer Institute (NCI) のパイロット研究において、再発・既治療のユーイング肉腫に対するイホスファミドとエトポシドの組み合わせ (IE) の有効性 (5 年 EFS が 22%であるが、幹細胞移植を併用した治療と同等) が示された。以上より、現時点での ESFT に対する「標準的」な化学療法レジメンは、少なくとも初診時に遠隔転移のない例に対しては VDC+IE であると考えられ、イホスファミド (IFM) は、ESFT の治療において国際的に第一選択とされる有効な薬剤と考えられる。

B. 横紋筋肉腫

横紋筋肉腫に対する標準的化学療法レジメンは VAC 療法であるが、イホスファミドを含んだ VAI 療法や VIE 療法がそれに匹敵する有効性及び安全性を有していることが示されている。したがって VAC 療法不応例や VAC 療法に伴う肝中心静脈閉塞症などの重篤な有害事象のため治療継続困難な症例や、標準治療施行後の再発例に対し本剤を含んだ治療レジメンが次の選択肢として位置づけ得る。

C. 神経芽腫

stage3 または 4 の神経芽腫小児に対する標準的化学療法レジメンは国際的にも確立されていない。一般的に、我が国や欧米諸国では、ドキソルビシンまたはピラルビシン、シスプラチンまたはカルボプラチン、シクロホスファミド、エトポシド、イホスファミド (IFM)、ビン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が行われ、ほぼ同等の有効性及び安全性を有していることが示されている。したがって神経芽腫に対し、本剤を含んだ治療レジメンが一般的な選択肢として位置づけられる

D. 網膜芽腫

眼窩内や片側性の場合にはビンリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、カルボプラチン、エトポシド等を用いて治療するのが標準的治療法である。しかし眼窩外に進展するような高リスク症例や再発例などの難治例ではイホスファミド、カルボプラチン、エトポシド等を併用した造血幹細胞救済を併用した大量化学療法が行われている。従って、イホスファミドは、網膜芽腫の進行例や難治例に対してカルボプラチン、エトポシドと共に一般的に併用される薬剤と考える。

E. 肝芽腫

Stage I, II での標準的治療法はシスプラチン、ビンリスチン、フルオロウラシルを併用する治療法で stage II, III では、さらにドキソルビシンを併用する。stage4 では、シスプラチン、ドキソルビシン、ビンリスチン、フルオロウラシルを併用する。しかし、German Society for Paediatric Oncology and Haematology からの報告では、イホスファミド、シスプラチン、ドキソルビシンの併用療法で治療を行い良好な成績 (全生存率 75%, 77%, 文献 E-1, 2) を得ている。以上よりイホスファミドは、肝芽腫に対しての治療にも有効と考える。

F. 腎芽腫

現在の腎芽腫に対しての標準的治療はビンリスチン、アクチノマイシン D、シクロホスファミド、ドキソルビシンなどを併用したレジメンを用いた治療が標準的である。しかし再発例に対して ICE 療法 (イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド) が選択される (文献 F-2)。また予後不良

な Malignant rhabdoid tumor of kidney (MRTK) に対してもイホスファミドが併用される。(文献 F-8)

5. 国内における本剤の使用状況について

公表論文等

医学中央雑誌刊行会 (<http://login.jamas.or.jp/enter.html>) において、各診断名やイホスファミドのキーワードを用いて検索し、明らかに本剤を投与したと考えられる、ないし本剤投与症例が含まれると考えられた報告を抽出した。

無作為比較試験はなく、多施設のデータを集めた観察研究、1施設のケースシリーズ、症例報告のみであるが、我が国における日常的な使用の状況を示す論文発表、学会発表が多数なされている。いずれも海外文献で示されている用法・用量を外挿しており、海外で報告されている成績と同等な有効性を示し、かつ、安全性においても、毒性の強度、プロファイル共に大きな相違はないと判断される。

A ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

(1) 横山良平、他: 小児がん, 37:497-501, 2000

1996年より1999年まで登録された16例を解析した。局所例は12例、転移例は4例であった。年齢は5歳から25歳まで。イホスファミド $16\text{g}/\text{m}^2$ を7日間で分割投与するクールまた、イホスファミド $2.4\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間のクールで治療されている。局所例の3年EFSは60%で、転移例は全例再発した。治療毒性に関しては記載されていない。

(2) 古池雄治、他: 小児がん, 37:51-53, 2000

症例報告 7歳女児 PBSCT 研究会のプロトコールでイホスファミド $2.8\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、エトポシド $12\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間で3コース行った。その他にビンリスチン、ピラルビシン、シクロホスファミドを用いた治療を行いエトポシド、カルボプラチン、メルファランを用いた末梢血幹細胞移植血を行い、治療を終了した。

(3) 麦島秀雄、他: 小児外科 36:124-132, 2004

欧米の治療成績の review を記載している。本邦では PBSCT 研究会でのイホスファミド $2.8\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、エトポシド $12\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間のコース行った。その他にビンリスチン、ピラルビシン、シクロホスファミドを用いた治療を行いエトポシド、カルボプラチン、メルファランを用いた末梢血幹細胞移植血を行い 30-40%の成績である。

(4) 川崎圭一郎、他 小児がん 36:74-77, 1999

症例報告、11歳男児、アクチノマイシンD $0.45\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、イホスファミド $1\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間で併用し、カルボプラチン $150\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、イホスファミド $1\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間で併用した治療を行った。カルボプラチン $200\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、エトポシド $150\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、イホスファミド $1.5\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間施行している。(ICE療法) 無病生存中。

(5) 山際浩史、他 東北整災紀要 37:272-275, 1993

症例報告、イホスファミド $2\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、エトポシド $120\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間、ドキソルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$ 日間施行した。

B. 横紋筋肉腫

(1) 大杉タ子、他 小児がん 34 : 517-521, 1997

症例報告、7例中4例にイホスファミドを併用した治療を施行している。通常の化学療法でイホスファミドを併用しているが、具体的な投与量については記載がない。移植前処置としてエトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、イホスファミド $1.8\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、メルファラン $140,70/\text{m}^2 \times 1$ を2例に併用している。

(2) 野崎千佳、他 小児がん 32 : 439-443, 1995

22例について報告されているがイホスファミドを併用したのは、9歳、14歳の症例だが、投与量等は不明である。

(3) 石川孝成、他 小児がん研究会 6: 47-49, 1991

再発した2例にIE療法(イホスファミド $1.8\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、エトポシド $150\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間)を施行している。治療毒性は、腎障害は2例(6%)に認めしたが、神経障害は認めなかった。

(3) 鞭 熙、他 癌と化学療法 14:3291-94, 1987

症例報告で、3歳の治療抵抗性例で、イホスファミド $2\text{g}/\text{m}^2 \times 3$ 日間、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、ダカルバジン $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間を投与した。骨盤照射の例には出血性膀胱炎を発症した。

(4) 大曾根真也、他 小児がん 38:145-150, 2001

症例報告、3例にイホスファミドを投与した。レジメンは、イホスファミド $2.8\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、エトポシド $120\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間あるいは、イホスファミド $2\text{g}/\text{m}^2 \times 3$ 日間、エトポシド $150\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間あるいは、イホスファミド $2\text{g}/\text{m}^2 \times 3$ 日間、エトポシド $150\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間、シスプラチン $25\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間あるいは、イホスファミド $1.8\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、カルボプラチン $400\text{mg}/\text{m}^2$ 2日間(ICE療法)あるいは、ビンリスチン $1.5\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 日間、イホスファミド $3\text{g}/\text{m}^2 \times 3$ 日間、アクチノマイシンD $0.4\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 日間投与した。

(5) 沢田 淳、他 臨床と研究 69:170-175, 1992

8歳のIE療法行った症例を記載しているが、詳細は不明である。

渡邊健一郎、他 小児がん 38:52-55, 2001

C. 神経芽腫

(1) 朴永東、他 小児がん 40:177-181, 2003

移植前処置にイホスファミドを併用した4例(3, 4, 4, 7歳)の症例報告。移植前処置としてイホスファミド $2.5\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、チオテパ $200\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$ 日間または、イホスファミド $2.5\text{g}/\text{m}^2 \times 5$ 日間、メルファラン $70\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$ 日間投与した。特に治療毒性については記載がない。

(2) 吉見礼美、他 小児がん 37:207-209, 2000

1歳10か月患児、イホスファミド $3\text{g}/\text{m}^2 \times 3$ 日間、カルボプラチン $500\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 日間、エトポシド $150\text{mg}/\text{m}^2 \times 3$ 日間した。(ICE療法)同種移植後Fanconi症候群を発症した。

(3) 石川孝成、他 小児がん研究会 6: 47-49, 1991

(4) 鞭 熙、他 癌と化学療法 14:3291-94, 1987

(5)大曾根真也、他 小児がん 38:145-150, 2001

D. 網膜芽腫

(1) 浜田聡、他: 小児がん, 39:547-552, 2002

難治性の両側網膜芽腫に対し double megatherapy の前処置としてイホスファミド。メルファランが投与されたが、投与量等は記載されていない。

(2) 石川孝成、他 小児がん研究会 6: 47-49, 1991

E. 肝芽腫

(1) 井上雅美、他 小児がん 30:148-150, 1993

2 歳児の症例報告、治療抵抗性で移植前処置としてイホスファミド 12.5g/m² メルファラン 210mg/m² を投与した。

(2) 西平浩平、他 平成 5・6 年度化学研究費補助金研究成果報告書 Page58, 1995

(3) 大植ら 平成 5・6 年度化学研究費補助金研究成果報告書 Page72, 1995.

(4) 日本小児肝癌スタディグループ JPLT 研究会 2003 (会議録) 小児がん 40:94-101, 2003

F. 腎芽腫

(1) 井上隆、他、小児がん 37:489-492, 2000

症例報告、8か月の malignant rhabdoid tumor of the kidney (MRTK) に対しアクチノマイシンD およびイホスファミドを併用投与した。具体的な投与量などについては記載されていない。

(2) 松永正訓、他 小児がん 40:592-595, 2003

症例報告、1 歳の治療抵抗性 malignant rhabdoid tumor of the kidney (MRTK) に対し、イホスファミド 3g/m² × 2 日間、カルボプラチン 400mg/m² × 1 日間、エトポシド 100mg/m² × 5 日間 (ICE 療法)、ピラルピシン 30mg/m² × 2 日間投与した。一時的に効果を認めたが再発した。

(3) 塩沢祐介、他 小児がん 40:629-632, 2003

(4) 黒田啓史、他 小児がん 37:214-218, 2000

(5) 石井武文、他: 小児がん 34:250-253, 1997

6. 本剤の安全性に関する評価

イホスファミドに関する副作用に関しては、出血性膀胱炎、尿細管性アシドーシス、Fanconi 症候群、脳神経症状等の報告がある。

Klastersky J. Oncology 65 (suppl2): 7-10, 2003、出血性膀胱炎、腎障害、心毒性

Nicolao P. et al. Oncology 65 (suppl2): 11-16, 2003、脳症

Charles BP, et al. J Clin Oncol 9: 1495-1499、Fanconi 症候群、クル病

Skinner R, et al. Lancet 348:578-580, 1996、腎障害

Van Hoff J et al. Cancer 75: 2966-70, 1995、腎障害

Marina NM, et al. J Pediatr Oncol 22: 112-118, 2000、腎障害

吉見礼美、他 小児がん 37:207-209, 2000、Fanconi 症候群

大曾根真也、他 小児がん 38:145-150, 2001、腎障害

渡邊健一郎、他 小児がん 38:52-55, 2001、脳症

今回、設定したイホスファミドに関する用量用法は、現在、欧米および国内で多数例に使用されている投与量で、小児悪性固形腫瘍を対象とした使用における文献的な報告を見ても、特に既知の副作用に比較して重症または高頻度であるとは考えられない。

イホスファミドの代謝産物である acrolein などによって引き起こされる出血性膀胱炎は、メスナ (sodium-2-mercapto-ethanesulfonate) の投与によって抑制可能であり、顕微鏡的/肉眼的血尿あるいは頻尿などの膀胱刺激症状が出現した場合にも、メスナの追加投与、尿のアルカリ化、利尿の確保により症状の改善が得られる。

メスナの投与方法に関しては、ASCO (The American Society of Clinical Oncology) より化学療法時のメスナの投与方法のガイドラインとして 1999 年、2002 年に提唱されている。(J Clin Oncol 17:3333-3355, 1999, 20:2895-2903, 2002) このガイドラインによると、標準的投与量イホスファミド投与時 ($2.5\text{g}/\text{m}^2$ 以下) では、投与量の 60% を投与 (イホスファミド投与直後、4, 8 時間後) するのを推奨している。しかし、大量イホスファミド投与時 ($2.5\text{g}/\text{m}^2$ 以上) では、イホスファミドの大量投与時には、半減期は遷延することよりメスナの投与期間の延長が必要であるとしている。

イホスファミドの投与量に対するメスナ投与量の割合 (w/w) は、 $1.6\text{--}1.8\text{g}/\text{m}^2$ では、60-75% (J Clin Oncol 10: 1737-1742, 1992, Cancer 71:2119 -2125, 1993, Cancer 75: 2966-2970, 1995, J Pediatr Hematol Oncol 19: 124-129, 1997, Med Pediatr Oncol 37: 442-448, 2001, J Clin Oncol 21: 3423-3430, 2003)、 $3\text{g}/\text{m}^2$ では、100% (Eur J Cancer Clin Oncol 24: 903-908, 1988, Seminar in Oncology 16, Suppl 3:46-50, 1989, Med Pediatr Oncol 27:149-155, 1996, Eur J Cancer 35:1698-1704, 1999, J Clin Oncol 19:1818-1829, 2001, J Clin Oncol 21:2974 -2981, 2003) と報告されている。以上よりメスナ投与量の割合は、イホスファミドの投与量が標準投与量の $1.6\text{--}1.8\text{g}/\text{m}^2$ では、60-75% とほぼ ASCO が提唱しているガイドラインに準じた投与量であった。大量の $3\text{g}/\text{m}^2$ では、100% での実績があるところである。

メスナが本剤投与に起因する出血性膀胱炎の特異的予防薬であること、メスナの投与によって本剤の抗腫瘍効果は減弱しないこと、メスナ自身に起因した重大な有害事象が報告されていないこと等を考慮すると、本剤投与時併用するメスナの推奨用量は、 $2.5\text{g}/\text{m}^2$ 以下では、本剤の 60-75%、 $3\text{g}/\text{m}^2$ では、等量 (100%) 前後が適当と考えられる。(成人の骨・軟部腫瘍における投与量については、イホスファミドの骨・軟部腫瘍の報告書を参照すること。)

イホスファミドの総投与量が $80\text{g}/\text{m}^2$ を越える例、シスプラチンの投与既往例、腎機能低下例や片腎例、3 歳以下の乳幼児への投与については尿細管性アシドーシス、Fanconi 症候群が発症しやすくなるためクレアニンクリアランスなどに注意しながら投与する必要がある。(Med Pediatr Oncol, 41: 190-197, 2003) 特に小児固形腫瘍の治療併用薬には腎毒性のあるシスプラチンやカルボプラチンが、用いられることがあるため、腎障害には特に注意する必要がある。またウィルムス腫瘍や神経芽腫等は、手術治療によって片腎を切除されている場合が多く注意を要する。十分な対応を行っても合併症は避けられないこともあり、小児腫瘍を専門に行っている施設での使用が望ましい。

7. 本剤の投与量の妥当性について

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の小児悪性固形腫瘍に対する本剤の有効性及び安全性について、これまでに公表された臨床試験結果を考察し、さらに海外の教科書ならびに信頼できる海外の学術雑誌に掲載された総説および治療ないし診療ガイドラインに基づき、本剤を含む併用化学療法全般から本剤の有用性を評価し、本剤の効能又は効果として前記疾患を追加することは妥当であると考えられる。ならびに、使用において、標準的と考えられる併用療法を組み合わせた用法及び用量で使用することはこれらの併用療法での有効性及び安全性から妥当と考えるが、当該効能について現時点で未承認のものを含むものであり、これらについては現時点では参考的に示すものであり、未承認薬剤に対する承認に関するエビデンスの収集は引き続き行うべきものである。

なお、頻度の少ない網膜芽腫、肝芽腫、ウイルムス腫瘍以外の腎悪性固形腫瘍に関しては科学的に充分量の臨床試験が行われていたとは言いきれないものの、本剤を含む併用化学療法を必要とする疾患・病期群が存在することは明らかであり、致死性疾患である悪性固形腫瘍から救命できる小児患者の割合を考慮するとともに、治療関連合併症死の割合が極めて低いことを考慮すると、本剤の効能拡大は妥当と判断した。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が臨床使用の際には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。6. 本剤の安全性に対する評価にしましたように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越えないようにする。

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とする。

各疾患における具体的な用法・用量の設定根拠は以下に記載する。

A ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

文献A-1, 2, 5, 6, 8でのイホスファミドは、エトポシドと併用し1.8g/m²を5日間投与する。総投与量は9g/m²となる。また文献A-3, 4, 7では、イホスファミドは、ビンリスチン、ドキソルビシン、アクチノマイシンDと併用するような投与法で2-3g/m²を3日間、合計6-9g/m²を投与する。

以上よりユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対するイホスファミドは、6-9g/m²を3-5日に分割して投与する。

B 横紋筋肉腫

文献A-1, 2, 3, 4, 5, 6でのイホスファミドは、エトポシドと併用し1.8g/m²を5日間投与する。総投与量は9g/m²となる。この投与法が横紋筋肉腫に対する標準的な投与法と考える。

C 神経芽腫

米国CCGプロトコールの文献C-1, 2, 3では、イホスファミドは、2.5g/m²を4日間、シスプラチン、

ドキソルビシンと併用投与する。総投与量はイホスファミド $10\text{g}/\text{m}^2$ となる。文献 C-4, 5 はイホスファミド $1.8\text{g}/\text{m}^2$ をエトポシドと共に 3 日間投与する。総投与量は $5.4\text{g}/\text{m}^2$ となる。

以上より神経芽腫に対するイホスファミドの投与量は $5\text{--}10\text{g}/\text{m}^2$ を 3-4 日に分割投与する。

D 網膜芽腫

文献 D-1 では、エトポシドと併用しイホスファミドは、 $1.8\text{g}/\text{m}^2$ を 5 日間投与する。総投与量は $9\text{g}/\text{m}^2$ を 5 日間に分割して投与する。

E. 肝芽腫

文献 E-1, 2, 5 では、シスプラチン、ドキソルビシンと併用し、イホスファミド $3\text{g}/\text{m}^2$ を 3 日間、1 日目に $0.5\text{g}/\text{m}^2$ を投与する。総投与量は $9.5\text{g}/\text{m}^2$ になる。文献 E-4 ではシスプラチン、エトポシドと併用しイホスファミドは、 $1.5\text{g}/\text{m}^2$ を 3 日間投与する。総投与量は $4.5\text{g}/\text{m}^2$ になる。文献 E-6 では、ビンリスチン、ドキソルビシンと併用しイホスファミドは、 $3\text{g}/\text{m}^2$ を 3 日間投与する。総投与量は $9\text{g}/\text{m}^2$ になる。以上より肝芽腫に対するイホスファミドの投与方法は、 $4.5\text{--}9\text{g}/\text{m}^2$ を 3 日間に分割して投与する。

F. 腎芽腫

文献 F-1 ではビンリスチンと併用しイホスファミドは $3\text{g}/\text{m}^2$ を 2 日間投与する。総投与量は $6\text{g}/\text{m}^2$ となる。文献 F-3 ではカルボプラチン、エトポシドと併用しイホスファミドは $1.8\text{g}/\text{m}^2$ を 5 日間投与する。総投与量は $9\text{g}/\text{m}^2$ となる。文献 F-4 では、単剤でイホスファミドを $1.6\text{g}/\text{m}^2$ を 5 日間、または $2.2\text{g}/\text{m}^2$ を 3 日間投与する。総投与量は $6\text{--}8\text{g}/\text{m}^2$ になる。文献 F-5 ではカルボプラチン、エトポシドと併用しイホスファミドを $2\text{g}/\text{m}^2$ を 3 日間投与する。総投与量は $6\text{g}/\text{m}^2$ となる。

以上より腎芽腫に対するイホスファミドの投与方法は $6\text{--}9\text{g}/\text{m}^2$ を 3-5 日間に分割して投与する。