

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児がん学会 日本小児血液学会)	
優先順位	位 (全 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	塩酸ピラルビシン
	販売名	テラルビシン、ピノルビン
	会社名	テラルビシン (明治製薬)、ピノルビン (メルシヤンー日本化薬)
	国内関連学会	日本小児がん学会 日本小児血液学会 (選定理由) 小児がんの治療を担う医師の大部分が参加している。
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	神経芽腫、肝芽腫および肝原発悪性腫瘍
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	塩酸ピラルビシン <u>I 法 (3～4週) 1 回法</u> <u>: 1 日 1 回 40～60mg/m², 3～4 週間休薬、静注または、点滴静注、または、24 時間静注</u> <u>II 法 (3～4週) 2 回法: 1 日 1 回 20～30mg/m² 2 日間連日, 3～4 週間休薬、静注または、点滴静注、または 48 時間静注</u>
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 同等薬剤にアドリアシンがあるが、テラルビシンの方が、心毒性が少ない。

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p>
<p>備考</p>	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 개국での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p>			
	<p>[欧米等 6 개국での承認内容]</p>			
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</p>			
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>無し</p>	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>		<p>備考</p>	
<p>英国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>無し</p>	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>		<p>備考</p>	
<p>独国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>無し</p>	<p>効能・効果</p>	
	<p>用法・用量</p>			

		備考	
	仏国	販売名（企業名）	無し
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	無し
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	無し
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	無し
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	無し
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
備考			

	独国	ガイドライ ン名	無し
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	無し
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	無し
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
豪州	ガイドライ	無し	

	ン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 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。また、邦文文献に関しては、医中誌Webにより同様な方法で検索を行った。

<海外における臨床試験等>

- 1) 無作為化比較試験は、行われていない
- 2) 海外では未承認薬剤のため使用例がない

<日本における臨床試験等>

- 1) 無作為化比較試験は、行われていない
- 2) 薬物動態試験

(1) 大熊攻、他、癌と化学療法、11:902-911,1984

成人例であるが18例の患者にアンソラサイクリン系抗がん剤、ドキソルビシンとピラルビシンの急性心毒性を見るためにコレラ薬剤の投与前後に長時間ホルター心電図を記録し解析した。基本調律はドキソルビシン投与後に一過性の心房細動を認めた1例を除き他のすべては洞調律であった。心室性期外収縮は、ドキソルビシン投与群では心室性期外収縮が増加する傾向が認められた。ピラルビシン投与群では心室性期外収縮が増加する傾向は認めなかった。結論としてドキソルビシン、ピラルビシンともに心臓に対しては抑制的に作用するが、ドキソルビシンによる毒性が強く、ピラルビシンによる毒性に関しては軽微であった。

(2) 金子道夫、他、厚生省がん研究助成金による研究報告書

『分子細胞遺伝学的情報からみた神経芽細胞腫の集学的治療に関する研究』
Pirarubicin (THP-adriamycin) の心毒性調査報告、pp211-216、1993

ピラルビシンの心毒性の調査が1986年、1991年に行われ、さらに追加調査された。対象は、15歳以下のピラルビシンを投与した小児腫瘍患者でアンソラサイクリン系薬剤の総投与量が $320\text{mg}/\text{m}^2$ を超えたものとした。班研究プロトコールで治療している施設に送付し回答を得た。心毒性の評価としては、臨床的心不全徴候の有無、心電図、超音波検査を行った。報告のあった患者総数は98名で神経芽腫が多く、そのうち80%が班プロトコールを用いられていた。肝芽腫、白血病がそれぞれ数名であった。84例はアンソラサイクリン系薬剤としてピラルビシンのみ投与されていた。3例は縦隔に放射線療法が行われ、また2名は骨髄移植の前処置としてTBIが行われた。5歳以下は73例で乳児例は肝芽腫、腎芽腫、白血病の14例であった。アンソラサイクリンの総投与量としては、 $500\text{--}600\text{mg}/\text{m}^2$ が最も多いが、これは班プロトコールで治療した神経芽腫の患者が多かったためである。治療開始後、平均観察期間は40ヶ月であった。結果、心電図検査は78例に行われ、4例(5%)に何らかの異常があった。心エコーが施行されたのは59例で1例に左室駆出率の低下がみられた。

3例に各施設での正常下限を超えた一過性左室駆出率の低下を認めた。4例の詳細を示す。症例1は、8歳7ヶ月で、総ピラルビシン投与量は $740\text{mg}/\text{m}^2$ 、心電図検査では、QT延長、心エコーは正常で、一過性の変化であった。症例2は3歳4ヶ月で、総ピラルビシン投与量は $240\text{mg}/\text{m}^2$ 、アクラシノン投与量は $280\text{mg}/\text{m}^2$ 、心電図検査では、低電位、心エコーは左室駆出率が0.59と一過性に低下した。全体的には一過性の変化であった。症例3は、3歳7ヶ月で、総ピラルビシン投与量は $390\text{mg}/\text{m}^2$ 、心電図検査では、心室性期外収縮、心エコーは施行していない。全体的には一過性の変化であった。症例4は、1歳1ヶ月で、総ピラルビシン投与量は $425\text{mg}/\text{m}^2$ 、心電図検査では、低電位、心エコーは正常で、全体的には一過性の変化であった。その後BMTを行い死亡した。

(3) 須永真司、他、新薬と臨床、45:1116-1126、1996

大量のアンソラサイクリン系抗腫瘍剤の投与を受けた造血器悪性腫瘍の成人

患者を対象に心機能をモニターしながらピラルビシンを含む多剤併用化学療法を施行した。ドキシソルビシンの累積投与量が $300\text{mg}/\text{m}^2$ を超えた患者を対象とした。評価方法はピラルビシン投与前に胸部エックス線撮影、心電図、超音波検査を施行した。以降6ヶ月に一度、検査を繰り返した。登録患者は17例で40歳以下は6例、40-60歳で8例、60歳以上では3例であった。ピラルビシン投与により明らかに心機能低下を起こした例は認められなかった。ドキシソルビシンとピラルビシンの総投与量が $550\text{mg}/\text{m}^2$ を超えた症例が6例認めたが、心不全を起こした症例は認めなかった。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

A) 神経芽腫

(1) Sawaguchi S. et al. Cancer 66:1879-1887, 1990

1985年1月より1989年5月まで1歳以上のstageⅢまたは、Ⅳの109人の神経芽腫患児。治療レジメンA1 (シクロホスファミド $1200\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 、ビンリスチン $1.5\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 、ピラルビシン $40\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 、シスプラチン $90\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$) を6コース行う。その後3つのアームに分かれる。1番目のアームはレジメンBとしてシクロホスファミド、ACNUを、2番目のアームのレジメンCは、シクロホスファミドとDTICを併用投与、3番目のアームは前処置後骨髄移植を行う。StageⅢの3年生存率は70%、stageⅣ45%と良好であった。治療毒性は、最少好中球数が500以上は、9/109、100-500は67/109、100以下は、30/109であった。顆粒球輸注が必要であったのは10/109であった。血小板が20,000以上は24/109で5,000より20,000は63/109、で血小板が5000以下は、18/109であった。血小板輸注が必要であったのは、79/109であった。中程度の出血性膀胱炎は23/109であった。心電図上異常を認めたのは7人であった。クレアチニンクリアランスが $40\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$ になったのは23人であった。聴力障害は19人であった。死亡例は、原疾患の増悪による死亡が35人であった。治療以外の死亡は12人で、肺炎が3人、肝炎2人、移植後早期死亡が2人、DICが1人、GVHDが1人、腎梗塞が1人、HUSが1人、術中死が1人認められた。

(2) Kaneko M. et al. Med Pediatr Oncol31:1-7, 1998

1991年3月より1995年9月まで1歳以上のstageⅢまたは、Ⅳの156人の神経芽腫患児。N-mycが10倍以下の場合にはレジメンnewA1を6コース行い、10倍以上の場合にはレジメンnewA1を1コース行い、その後レジメンA3を5コース行う。その後、BMTかPBSCTかレジメンC、レジメンnewA2を行う。レジメンnewA1 (シクロホスファミド $1200\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 、ピラルビシン $40\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 、シスプラチン $90\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$)、レジメンA3 (シクロホスファミド $1200\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$ 、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 、ピラルビシン $40\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 、シスプラチン $25\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$)。N-mycが10倍以下のレジメンnewA1を6コース終了後のCR率は63%、N-mycが10倍以上のレジメンA3を終了後のCR率は

70%と良好であった。治療アーム別の毒性は、レジメンA1(82名)、レジメンnewA1(99名)、レジメンA3(57名)は、それぞれ以下のものであった。最少好中球数が500以上は、10%、5%、8%、好中球数が500-1000は、59%、63%、47%、好中球数が100以下は31%、32%、53%であった。血小板が20,000以上24%、16%、5%、血小板5,000より20,000は63%、72%、62%で血小板が5000以下は、13%、14%、23%であった。治療毒性による死亡はレジメンA1(82名)では0人、レジメンnewA1(99名)では1人、レジメンA3(57名)は3人(敗血症、サイトメガロウイルス肺炎、間質性肺炎)であった。

(3) Kaneko M. et al. J Pediatr Hematol Oncol 21:190-197,1999

1985年1月より1990年12月まで1歳以上のstageⅢまたは、Ⅳの157人の神経芽腫患児。治療レジメンA1(シクロホスファミド1200mg/m²×1、ビンリスチン1.5mg/m²×1、ピラルビシン40mg/m²×1、シスプラチン90mg/m²×1)を6コース行う。その後3つのアームに分かれる。

1番目のアームはレジメンBとしてシクロホスファミド、ACNUを、2番目のアームのレジメンCは、シクロホスファミドとDTICを併用投与、3番目のアームは前処置後骨髄移植を行う。StageⅢの2年、5年、10年全生存率は、それぞれ80.8%、76.9%、66.3%であった。stageⅣの2年、5年、10年全生存率は、それぞれ58.8%、34.4%、28.9%であった。N-mycが増幅している24人のstageⅢまたは、Ⅳの5年全生存率は、33.3%であった。全157人の治療毒性は、最少好中球数が500以上は、15人、100-500は90人、100以下は、52人であった。血小板輸注が必要であったのは、125人であった。中程度の出血性膀胱炎は102人に認められた。心電図上異常を認めたのは9人であった。クレアチニンクリアランスが40ml/min/m²以下になったのは33人であった。聴力障害は2人であった。死亡例は、原疾患の増悪による死亡が75人であった。治療以外の死亡は26人で、術中死が4人、DICが4人、肺炎が3人、肝炎2人、移植後早期死亡が3人、HUSが2人、MDSが2人GVHDが1人、Cushing syndrome 1人に認められた。

(4) Kaneko M. et al. J Pediatr Hematol Oncol 24:613-621,2002

1985年より1999年の間に301例の1歳以上のstage4の神経芽腫の患者を治療した。1985年1月より1991年2月まではN-mycの有無にかかわらず、レジメンA1(シクロホスファミド1200mg/m²×1、ビンリスチン1.5mg/m²×1、ピラルビシン40mg/m²×1、シスプラチン90mg/m²×1)を用いた。N-mycが増幅していた22例のうち9例(40.9%)は完全寛解に入り、7人(31.8%)が幹細胞移植を受けた。N-mycが増幅していない58例のうち43例(74.1%)は完全寛解に入り、14人(24.1%)が幹細胞移植を受けた。N-mycが増幅例の5年無病生存率は23.2%で、N-mycが無増幅例は、33.3%であった。(P=0.029)5年全生存率はそれぞれ、32.8%、42.8%であった。(P>0.005)1991年3月より1998年6月までは、N-mcyが10倍以上の場合は、レジメンA3(シクロホスファミド1200mg/m²×2、エトポシド100mg/m²×5、ピラルビシン40mg/m²×1、シスプラチン25mg/m²

×5)が用いられ、N-mcy が10 倍以下の場合は、レジメンnewA1(シクロホスファミド1200mg/m²×1、エトポシド100mg/m²×5、ピラルビシン40mg/m²×1、シスプラチン90mg/m²×1)を用いた。N-myc が増幅していた88 例のうち63 例(71.6%)は完全寛解に入り、63 人(71.68%)が幹細胞移植を受けた。N-myc が増幅していな133 例のうち93 例(69.9%)は完全寛解に入り、71 人(53.4%)が幹細胞移植を受けた。N-myc が増幅例の5 年無病生存率は36.0%で、N-myc が無増幅例は、32.2%であった。(P>0.005) 5 年全生存率はそれぞれ、34.0%、38.9%であった。(P>0.005) N-myc が増幅例では、レジメンA1 とレジメンA3 は、有意差p=0.003 で、レジメンA3 の方が良い成績であった。治療毒性は、レジメンA1 80 例、レジメンA3 88 例、レジメンnewA1133 例の順に、好中球500 以上であったのは、6 例、1 例、3 例で、好中球100-500 までは、45 例、33 例、70 例であった。好中球100 以下であったのは、29 例、49 例、55 例であった。血小板が20,000 以上であったのは、18 例、4 例、13 例であった。血小板5,000-20,000 までは、50 例、62 例、98 例であった。血小板が5,000 以下であったのは、12 例、17 例、17 例であった。治療毒性死は、0 例、4 例、1例であった。

(5) Suita S. et al. J Pediatr Surgery 42:489-493, 2007

1985年から2003年まで神経芽腫stageIVと診断された392人に対し強力化学療法を施行した。1985年から1990年まで85A1(シクロホスファミド1200mg/m²、ビンクリスチン1.5mg/m²、ピラルビシン40mg/m²、シスプラチン90mg/m²)、1991年から1997年までは、MYCN10コピー以下91A1(シクロホスファミド1200mg/m²、エトポシド100mg/m²×5、ピラルビシン40mg/m²、シスプラチン90mg/m²)、MYCN10コピー以上98A3(シクロホスファミド1200mg/m²×2、エトポシド100mg/m²×5、ピラルビシン40mg/m²、シスプラチン25mg/m²×5)、1998年から2003年まで98A3(シクロホスファミド1200mg/m²×2、ビンクリスチン1.5mg/m²、ピラルビシン40mg/m²、シスプラチン25mg/m²×5)を施行した。全生存率は41.1%であった。ピラルビシンに関する有害事象の報告の記載はなかった。

B. 肝芽腫

(1) Sasaki F. et al. J Pediatr Surg 37:851-856. 2002

1991年3月より1999年12月まで145例の肝芽腫の患者がJPLTに登録した。解析可能な134人を対象にした。病期I、IIに対しJPLT-1 protocol 91Aを用いた。JPLT-1 protocol 91Aは、シスプラチン40mg/m²、ピラルビシン30mg/m²を6コース行う。このうち91A1は、動注を1回投与後、手術を行い、以降、5コース静脈投与する。91A2は、初回に手術を行い、その後6コース静脈投与を行う。病期III、IVに対しJPLT-1 protocol 91Bを用いた。JPLT-1 protocol 91Bは、シスプラチン80mg/m²(24時間持続)、ピラルビシン30mg/m²を2日間投与(48時間持続)し6コース行う。登録134例のうち病期I 9人(6.7%)、病期II 32人(23.9%)病期III 83人(54.5%)、病期IV 20人(14.9%)であった。それぞれの3年無病生存率は。全病期では、66.0%、病期I 88.9%、病期II

84.2%、病期ⅢA 67.5%、病期ⅢB 47.1%、病期Ⅳ 40.6%であった。治療毒性に関しては特に記載されていなかった。

(2) Suita S et al J Pediatr Surg 39:195-198.2004

1982年から1997年までの肝芽腫60例に対する治療成績の報告。JPLT-1stage I、IIには(シスプラチン40mg/m²、ピラルビシン30mg/m²)、III、IV (シスプラチン80mg/m²、ピラルビシン30mg/m²×2) この治療を2〜4コース行い切除術を行う。術後、2〜4コース行う。1982年から1990年までの治療 (group A)と1991年から1997年までの治療 (group B)と比較した。治療成績は、5年全生存率では、group Aとgroup Bでは33%と73%でgroup Bが良好であった。ピラルビシンに関する有害事象等は認めなかった。

(3)山崎裕明、他 小児がん47:25-30, 2010

肝芽腫の標準治療に対する総説。後述する日本小児肝癌スタディグループ (JPLT-2) (1999年〜)に関する治療プロトコールに関して記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)記載されている教科書はない。

<日本における教科書等>

1)「小児科学」 第3版 2010 P.1363 医学書院

強力な化学療法 (シクロフォスファミド、ビンクリスチン、ピラルビシンシスプラチン) による寛解導入療法との記載がある。

2)「小児がん診療 ハンドブック」第1版 2011 p.441-448 医薬ジャーナル
日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) の治療指針でピラルビシンに関して記載がある。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 記載されているガイドラインはない

<日本におけるガイドライン等>

1) 神経芽腫

(1) 1985年1月-1990年12月厚生省班プロトコール

1985年1月より1989年5月まで1歳以上のstageⅢまたは、Ⅳの神経芽腫患者。

治療レジメンA1

シクロホスファミド 1200mg/m²×1, ビンリスチン 1.5mg/m²×1

ピラルビシン40mg/m²×1, シスプラチン90mg/m²×1を6コース行う。

その後3つのアームに分れる。

1 番目のアームはレジメン B

シクロホスファミド $1500\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$, ACNU $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$

レジメン A2

シクロホスファミド $1500\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$, ピラルビシン $50\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$

シスプラチン $90\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$)

を交互に 1 サイクルとし 6 サイクル行う。

2 番目のアームはレジメン C

シクロホスファミド $1500\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$, DTIC $250\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$

を 1 サイクルとして 7 サイクル行う。

3 番目のアームは前処置後骨髄移植を行う。

(2) 1991 年 3 月-1998 年 6 月厚生省班プロトコール

1 歳以上の stage III または、IV の神経芽腫患児 N-myc が 9 コピー以下は、

レジメン new A1

シクロホスファミド $1200\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$, エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$, ピラルビシン $40\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$, シスプラチン $90\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$)

N-myc 10 コピー以上は、レジメン A3

シクロホスファミド $1200\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$, エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$, ピラルビシン $40\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$, シスプラチン $25\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$

レジメン C

シクロホスファミド $1500\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$, DTIC $250\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$

レジメン new A2

シクロホスファミド $1500\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$, ピラルビシン $50\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$, カルボプラチン $90\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$

3) 1998 年 3 月 より現在に至る。厚生省班プロトコール

1 歳以上の stage III または、IV の神経芽腫患児

レジメン 98new A1

シクロホスファミド $1200\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$

オンコビン $1.5\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 、

ピラルビシン $40\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$

シスプラチン $18\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$)

stage 4 では、レジメン 98A3

シクロホスファミド $1200\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$

オンコビン $1.5\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 、

ピラルビシン $40\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$

シスプラチン $25\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$)。

レジメン 98new A2

シクロホスファミド $1500\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$

ピラルビシン $50\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$

カルボプラチン $450\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$)

(3) 日本神経芽腫研究グループ (JNB SG) における治療プロトコール
2010年11月～

1) I D R F (Image Defined Risk Factors) に基づき手術 時期の決定を行う
神経芽腫低リスク群の観察研究

化学療法 レジメン

レジメンLI-A: 2週間毎 を 3～6 コース

ビンクリスチンVCR 1.5mg/m²/日 (緩徐に静注) 第1日

シクロホスファミドCPA 300mg/m²/日 (緩徐に静注) 第8日

レジメンLI-B: 3週間毎 を 3～6 コース

ビンクリスチンVCR 1.5mg/m²/日 (緩徐に静注) 第1日

シクロホスファミドCPA 600mg/m²/日 (1時間で点滴静注) 第1日

ピラルビシンTHP 30mg/m²/日 (緩徐に静注) 第3日

レジメンLI-C: 3-4週間毎 を 3 コース

ビンクリスチンVCR 1.5mg/m²/日 (緩徐に静注) 第1日

シクロホスファミドCPA 900mg/m²/日 (1時間で点滴静注) 第1日

カルボプラチンCBDCA 450mg/m²/日 (1時間以上で点滴静注) 第1日

☆体重が10kg 未満の患者では、体表面積1 m²=30 kg として体重換算を行った量を用いる。

2) I D R F (Image Defined Risk Factors) に基づく手術適応時期の決定と、
段階的に強度を高める化学療法による、神経芽腫中間リスク群に対する第II相
臨床試験

診断時リスク分類によりそれぞれのプロトコールを選択し、治療効果を判定し
ながら治療を行う。

化学療法レジメン

レジメン LI-B: 3週間毎

ビンクリスチンVCR 1.5mg/m²/日 (緩徐に静注) 第1日

シクロホスファミドCPA 600mg/m²/日 (1時間で点滴静注) 第1日

ピラルビシンTHP 30mg/m² /日 (緩徐に静注) 第3日

レジメン LI-C: 3週間毎

ビンクリスチンVCR 1.5mg/m²/日 (緩徐に静注) 第1日

シクロホスファミドCPA 900mg/m²/日 (1時間で点滴静注) 第1日

カルボプラチンCBDCA 450mg/m²/日 (1時間以上で点滴静注) 第1日

レジメン LI-D:4週間毎

ビンクリスチンVCR 1.5 mg/m²/日 (緩徐に静注) 第1日

シクロホスファミド CPA 900 mg/m²/日 (1時間で点滴静注) 第1日

ピラルビシンTHP 30 mg/m²/日 (緩徐に静注) 第3日

シスプラチンCDDP 12 mg/m²/日 (24 時間持続点滴静注) 第1-5 日

レジメン LI-E:4週間毎

ビンクリスチンVCR 1.5 mg/m²/日 (緩徐に静注) 第1日

シクロホスファミド CPA 1200 mg/m²/日 (1時間で点滴静注) 第1日

ピラルビシンTHP 40 mg/m²/日 (緩徐に静注) 第3日

シスプラチンCDDP 18 mg/m²/日 (24 時間持続点滴静注) 第1-5 日

☆体重が10kg 未満の患者では、体表面積1 m²=30 kg として体重換算を行った量を用いる。

3) 高リスク神経芽腫に対する遅延局所療法 (第II相臨床試験)

2011年8月18日～

寛解導入化学療法

05A1療法と05A3療法 (以下の薬剤投与計画を05A1療法、05A3療法と名づける) 4週 (28日) ごとに定期的に繰り返す。

初回第1週は05A1療法を、その後の4回 (第5週、第9週、第13週、第17週にそれぞれ開始する) は05A3療法を繰り返す。

《05A1療法》

シクロホスファミド(CPA) 1,200 mg/m²/日第1日点滴静注

ビンクリスチン(VCR) 1.5 mg/m²/日第1日静注 (緩徐に静注)

ピラルビシン(THP) 40 mg/m²/日第3日静注 (点滴静注or緩徐静注)

シスプラチン(CDDP) 20 mg/m²/日第1-5日24時間持続点滴静注

《05A3》

シクロホスファミド(CPA) 1,200 mg/m²/日第1,2日点滴静注

ビンクリスチン(VCR) 1.5 mg/m²/日第1日静注 (緩徐に静注)

ピラルビシン(THP) 40 mg/m²/日第3日静注 (点滴静注or緩徐静注)

シスプラチン(CDDP) 20 mg/m²/日第1-5日24時間持続点滴静注

2) 肝芽腫

(1) 日本小児肝癌スタディグループ(JPLT) (1991年~1995年)

1986年6月より術前化学療法の有効性 (JPLT91A) と動注化学療法と静注化学療法との比較検討 (JPLT91B) するためランダムイズを行った。

JPLT91A (病期 I、II)

91A-1:術前に動注療法を行う。シスプラチン40mg/m²×1、ピラルビシン30mg/m²

× 1、28日を1コースとして6コース行う。

91A-2:術前に動注療法を行なわない。シスプラチン40mg/ m²×1、ピラルビシン30mg/ m²× 1、28 日を1コースとして6コース行う。

JPLT91B (病期Ⅲ、Ⅳ)

91B-1:動注化学療法を行う。シスプラチン80mg/ m²×1、ピラルビシン30mg/ m²× 2、28 日を1コースとして6コース行う。

91B-2:静注化学療法を行う。シスプラチン80mg/ m²×1、ピラルビシン30mg/ m²× 2、28 日を1コースとして6コース行う。

(2) 日本小児肝癌スタディグループ(JPLT-2) (1999 年ー)

PRETEXT(Pre-Treatment Extent of Disease に従いⅠーⅣに分類し治療を層別化した。

Low-CITA:シスプラチン40/ m²×1、ピラルビシン30mg/ m²×1 を1コースとし4コース予定

CITA: シスプラチン80mg/ m²×1、ピラルビシン30mg/ m²× 2、28 日を1コースとして6コース行う。

CATA-L:カルボプラチン200mg/ m²×1、ピラルビシン30mg/ m²×1

ITEC:イホスファミド3.0g/ m²×2、カルボプラチン 400mg/ m²×1、ピラルビシン30mg/m²×2, エトポシド100mg/m²×5

肝外進展のないPRETEXT-Ⅰ症例

Low-CITA を4コース (術前手術)

肝外進展のないPRETEXT-Ⅱ症例

CITA を6コース (2コース終了手術) またはCATA-L 1コース+CITA 5コース

PRETEXT-Ⅲ&Ⅳまたは肝外進展症例

CITA を2コース終了後手術

CITA を6コース行い評価またはCITA 2コース+ITEC を2コース行い評価

CATA-L を3コース行い評価

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) A. 神経芽腫

(1)Mugishima H. et al.Cancer 74:972-977,1994

1986年11月より1992年4月まで22人の進行性神経芽腫の患者に厚生省班プロトコールA1が行われた。大量化学療法の後自家幹細胞移植を行った。大量化学療法にピラルビシン30mg/m²×1を含んだ治療法が行われている。3年無病生存率は72%と良好であった。特にピラルビシンによる治療毒性について記載はなかった、移植に関連する毒性として22例中5例に溶血性尿毒症症候群を認め、1人に肝中心静脈閉塞症、2人に帯状疱疹を認めた。

(2) Ohnuma N. et al. Med Pediatr Oncol 24:181-187, 1995

1985年1月より1990年12月まで1歳以上のstageⅢまたは、Ⅳの110人の神経芽腫患児。治療レジメンA1（シクロホスファミド1200mg/ m²×1、ビンリスチン1.5mg/ m²×1、ピラルビシン40mg/ m²×1、シスプラチン90mg/ m²×1）を6コース行う。その後3つのアームに分かれる。1番目のアームはレジメンBとしてシクロホスファミド、ACNUを、2番目のアームのレジメンCは、シクロホスファミドとDTICを併用投与、3番目のアームは前処置後骨髄移植を行う。5年無病生存率は、化学療法のみ行う1, 2番目のアームは38.8%で、移植を行うアームでは50.0%であった。化学療法のみ行う1, 2番目のアームは79人に行われ、3番目の移植アームは31人に行われた。これらに関する治療毒性についての記載では、出血性膀胱炎はそれぞれ62人、21人であった。心電図の異常は5人、1人であった。血清クレアチニンの以上は4人、1人であった。聴力障害は、18人、7人であった。治療関連死は、6人と3人であった。

(3) Kawa K. et al. J Clin Oncol 17:3216-3220, 1999

1985年1月より1993年9月までの1歳以上のstageⅢまたは、Ⅳ, IVSでN-mycが10倍以上の45人の神経芽腫患児の治療成績。1985年1月より1991年2月迄は、レジメンA1（シクロホスファミド1200mg/ m²×1、ビンリスチン1.5mg/ m²×1、ピラルビシン40mg/ m²×1、シスプラチン90mg/ m²×1）を6コース行う。1991年3月より1993年9月迄は、レジメンA3（シクロホスファミド1200mg/ m²×2、エトポシド100mg/ m²×5、ピラルビシン40mg/ m²×1、シスプラチン25mg/ m²×5）を行なった。1998年12月までのフォローアップした。66人中、stageⅢのうち5/9、stageⅣのうち13/55、stageIVS1/2は、66ヶ月以上生存している。1人を除いてすべて移植を施行した患者である。45人の死亡した患者の内移植の患者は5人だけであった。治療関連毒性についての記載はなかった。

(4) 陳基明、他、小児がん 29:82-86, 1992

6ヶ月児、厚生省班プロトコールA1を2コース施行し腎不全を併発し死亡した。1歳10ヶ月児、厚生省班プロトコールA1を1コース施行し急性腎不全を来し死亡した。1歳8ヶ月児、シクロホスファミド、エトポシド投与後腎不全を併発し死亡している。併用している。シスプラチンによるものと考えられる。

(5) 増永健、他、小児がん30:101-104, 1993

診断時年齢、11ヶ月より9歳11ヶ月の進行神経芽腫6例で、厚生省班会議プロトコールA1を施行した。移植前の化学療法による治療毒性については1例のみ腎機能の低下を認めている。6例中2例は再発し腫瘍死している。その他の4例は生存中である。

(6) 松本和博、他、小児がん32:22-28, 1995

歩行障害を主訴とした進行神経芽腫2例の症例報告。厚生省班プロトコールの

newA1 を用いて治療が行われた。2 例ともPBSCT が行われ、大きな合併症もなかった。

(7) 船曳哲典、他、小児がん33:548-551, 1996

12 歳腹部原発神経芽腫患児に厚生省班プロトコールnewA1 を用いて治療を行ったが、腫瘍崩壊症候群により腎不全を認めた。以降に治療は、シスプラチンをカルボプラチンに変更治療を遂行した。幹細胞移植を行ったが、再発を認めた。

(8) 福澤正洋、他、小児がん33:29-33, 1997

マススクリーニング例のstageⅢ, IVの症例に対し厚生省神経芽腫研究班新A1 プロトコール(シクロホスファミド 1200mg/m²×1 日間、シスプラチン60mg/m²×1 日間、ピラルビシン40mg/m²×1 日間, エトポシド100mg/m²×5 日間)の1/2 から2/3 量の投与を行った。

(9) 田尻達郎、他、小児がん34:76-79, 1997

症例報告、2 歳神経芽腫stage4 の患児に厚生省神経芽腫研究班新A1 プロトコール(シクロホスファミド 1200mg/m²×1 日間、シスプラチン60mg/m²×1 日間、ピラルビシン40mg/m²×1日間, エトポシド100mg/m²×5 日間)を施行後、MRSA 腸炎を併発した。

(10) 東寛、他、小児がん34:233-237, 1997

7 歳、腹部原発神経芽腫stageⅢに対し厚生相班プロトコールnewA1 を用いて 6 コース治療後、PBSCT を行ったが、3 ヶ月後に肺に再発を来した。治療毒性に関しては特に記載されていない。

(11) 渋谷 温、他、小児がん34:242-246, 1997

副腎原発神経芽腫 4 例に対し 3 例に厚生省班プロトコールを用いて治療した。いずれも治療中に中枢神経に再発を来している。治療毒性に関しては特に記載されていない。

(12) 西平浩一、他、小児がん35:13-17, 1998

厚生省神経芽腫研究班よりの1985 年より1994 年までの治療された345 例のうち造血幹細胞移植群の148 例と化学療法継続群192 例に関して検討した。N-myc が10 コピー以上の移植群の成績では化学療法群に比較し、移植群の成績は、良好で5 年全生存率は55.9%であった。化学療法群は30.3%であった。造血幹細胞移植群の148 例と化学療法継続群192 例の死亡例の原因が報告されている。それぞれの死亡例は56 例(38%)、47 例(24%)、化学療法関連死は、4 例(3%)、13 例(7%)、幹細胞移植関連死は、7 例(5%)、腫瘍死は41 例(28%)、30 例(16%)であった。

(13) 奥山宏臣、他、小児がん36:95-97, 1999

マススクリーニングで発見された8 ヶ月 N-myc 陽性神経芽腫対しレジメンD (ビンリスチン1.5mg/m²×1、シクロホスファミド800mg/m²×1、ピラルビシン30mg/m²×1、シスプラチン60mg/m²×1) 多剤併用化学療法 4 コース施行した。ABMT を施行し寛解状態にある。治療毒性は認めていない。

(14)梅田雄嗣、小児がん37:528-531, 2000

造血幹細胞移植後に再発した進行性神経芽腫10例に対しピラルビシンを含む多剤併用化学療法を施行した。10例中5例にピラルビシン、シクロホスファミド、イホスファミド、エトポシド等を含む治療を行った。いずれも腫瘍死した。

(15)菊池陽、小児がん38:9-12, 2001

Planned Tandem STC を施行した進行神経芽腫6例を報告している。幹細胞移植までは全例、厚生省班プロトコールnewA1 を3~5コース施行後、A3 を2~3コースを施行しPlanned Tandem STC を施行している。全例生存している。

(16)朴永東、他、小児がん40:177-181, 2003

4例の進行神経芽腫に対してdouble megatherapy を行った4症例の報告。2例に対しては、厚生省班プロトコールレジメンA を用いて治療が行われ、他の2例に対して厚生省班プロトコールレジメンA3 が行われた。PBSCT を用いたdouble megatherapy が行われているが、2例は再発し、2例は、無病生存中である。

(17)家原知子、他、小児がん40:582-585, 2003

1歳以上のstage4 神経芽腫の3例に対し超大量化学療法を施行せず良好な経過を得ている例の報告である。1歳2ヶ月児には厚生省班プロトコールA3 を6コース施行後、レジメンC/A2 の交代療法を施行した。合計20コース20ヶ月治療は終了した。治療毒性として難聴以外は認めていない。3歳児には、厚生省班プロトコールA3 を6コース施行後レジメンC/A2 の交代療法を施行した。途中、腎機能障害をみとめ合計15コースで治療は終了した。1歳3ヶ月児、厚生省班プロトコールA3 を3コース施行後、手術を行い腎機能低下を認めためレジメンC/A2 の交代療法を合計13コース施行した。

(18)橋井佳子、他、小児がん41:65-70, 2004

1992年より2002年までの腹部原発stage4 の神経芽腫患児1歳以下2例、1歳以上5例である。それぞれ厚生省班会議プロトコールを用いて初期治療は行われている。5~6コース終了後、大量化学療法後、幹細胞移植を行った。1例は、腫瘍死したが、他の5例は無病生存している。治療毒性についての記載はなかった。

(19)内山昌則、他 小児がん44:27 -33, 2007

8ヶ月、ダンベル型神経芽腫病期IVに対し乳児プロトコールC2レジメン（ビンクリスチン1.5mg/m²、シクロホスファミド600mg/m²、ピラルビシン30mg/m²）、D2プロトコール（ビンクリスチン1.5mg/m²、シクロホスファミド600mg/m²、ピラルビシン30mg/m²、シスプラチン12mg/m²×5）を施行し、効果を認めた。有害事象の記載は無かった。

(20)青木良則、他 小児がん46:184-189, 2008

1歳以上の神経芽腫10例に対して98A1（シクロホスファミド1200mg/m²、ビンクリスチン1.5mg/m²、ピラルビシン40mg/m²、シスプラチン18mg/m²×5）

98A3(シクロホスファミド $1200\text{mg}/\text{m}^2\times 2$ 、ビンクリスチン $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、ピラルビシン $40\text{mg}/\text{m}^2$ 、シスプラチン $25\text{mg}/\text{m}^2\times 5$)を施行した。重篤な有害事象の記載はなかった。

肝芽腫

(1) 金森豊、他、小児がん29:98-101, 1992

2人の7歳肝悪性腫瘍児に対し肝動脈留置カテーテルを用いて。シスプラチン $90\text{mg}/\text{m}^2\times 1$ 、ピラルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2\times 1$ を1コースとして2コース施行し、その後2コース経静脈投与した。治療毒性は記載がなかった。

(2) 浜田弘巳、他、小児がん29:102-107, 1992

8ヶ月より2歳3ヶ月までの4例に対してシスプラチン、ピラルビシン、一部にシクロホスファミドを併用した術前化学療法が行われた。効果は、1例を除きPRを得ている。4例中3例に白血球減少(600, 2100, 2900)を認め、2例に敗血症、一例に心不全を認めた。

(3) 佐藤恭久、他、小児がん31:372-375, 1992

4ヶ月児、肝芽腫と診断しJPLT 91B(シスプラチン $80\text{mg}/\text{m}^2\times 1$ 、ピラルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2\times 2$)を6コース行った。これにより手術可能であった。治療毒性は、移を来している。治療毒性についての記載はなかった。骨髄抑制が3コース終了後WBC1200, PLT 8000まで減少した。肝、腎、聴力傷害、心電図異常などは認めなかった。

(4) 大塚恭寛、他、小児がん31:376-379, 1992

腫瘍塞栓を認めた肝芽腫の2例に対しJPLT91 B2を施行した。切除手術は可能であったが肺転移を来している。治療毒性についての記載はなかった。

(5) 日本小児肝癌スタディグループ(JPLT). 小児がん31:367-371, 1994

1991年6月-1994年10月までに日本小児肝癌スタディグループに25施設より51症例が登録された。このうち評価可能な38症例を対象に治療成績を検討した。治療プロトコールは以下のごとくである。摘出術は2コース後である。

JPLT91A(病期I、II)

91A-1:術前に動注療法を行う。シスプラチン $40\text{mg}/\text{m}^2\times 1$ 、ピラルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2\times 1$ 、28日を1コースとして6コース行う。

91A-2:術前に動注療法を行わない。シスプラチン $40\text{mg}/\text{m}^2\times 1$ 、ピラルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2\times 1$ 、28日を1コースとして6コース行う。

JPLT91B(病期III、IV)

91B-1:動注化学療法を行う。シスプラチン $80\text{mg}/\text{m}^2\times 1$ 、ピラルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2\times 2$ 、28日を1コースとして6コース行う。

91B-2:静注化学療法を行う。シスプラチン $80\text{mg}/\text{m}^2\times 1$ 、ピラルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2\times 2$ 、28日を1コースとして6コース行う。

91B-2を用いた症例が19例と最も多く、治療中の副作用に関して報告されて

いる。好中球数では、grade1 が1例、2 は2例、3 は5例、4 は11例認めた。

(6) 日本小児肝癌スタディグループ(JPLT). 小児がん32:121-124, 1995
1991年6月-1994年10月までに日本小児肝癌スタディグループに43施設より79症例が登録された。このうち評価可能な45症例を対象に治療成績を検討した。治療プロトコルは既述している。摘出術は2コース後である。全体の2年生存率は、79.6%であった。91Bの33例中91B1は、6例で2年生存率は、66.7%で、91Bの33例中91B2は、27例で2年生存率は、82.5%であった。91Bの33例中死亡例は6例で、3例は、腫瘍死であったが、治療関連死は2例、手術中の出血による死が1例あった。

(7) 常磐和明、他、小児がん32:419-422, 1995
術前化学療法の評価のため動注療法を行った4例と静注療法を行った4例を比較した。いずれもStageⅢAで、年齢は4ヶ月より6歳8ヶ月(平均1歳11ヶ月)であった。術前療法の奏功率に関して効果を認めた。

(8) 佐々木文章、他、小児がん35:483-486, 1998
1965年より1997年末までの小児肝悪性腫瘍38例を対象にした。1982年以前の生存率は13例中2例(15%)であった。1982年以降は12例中7例が生存中である。術前化学療法を行ったのは7例で、病期Ⅱ3例、病期ⅢA3例、病期Ⅳ1例であった。JPLTプロトコルに沿って治療した。PRは5例、NCは2例であった。副作用としては白血球減少が3例認められたという記載がある。

(9) 大沼直躬、他、小児がん35:521-524, 1998
JPLTを用いて1984年より1996年までに治療した病期Ⅰ3例、病期Ⅱ1例、病期ⅢA4例、病期ⅢB1例、病期Ⅳ5例、合計14例であった。年齢は4ヶ月より13歳であった。生存例は、病期Ⅰ3例、病期Ⅱ1例、病期ⅢA2例、病期ⅢB0例、病期Ⅳ1例の計7例であった。治療毒性に関しては記載されていない。

(10) 常磐和明、他、小児がん36:41-44, 1999
12年間で経験した4ヶ月より6歳8ヶ月の11例が対象である。術前静注化学療法でシスプラチン、ピラルビシンを併用した症例は6例であった。腫瘍巣は著名な縮小を認め手術が可能になった。治療毒性に関する記載は無かった。

(11) 永田俊人、他、小児がん36:57-61, 1999
1985年より1997年まで切除不能肝芽腫のうち術前化学療法で切除が可能になった3例についての報告である。年齢は、1歳4ヶ月より4歳1ヶ月までの4例である。切除可能になった3例の内2例は、ピラルビシンを含むJPLT 91Bを用いて治療を行った。この2症例は術後も同様プロトコルを行った。治療毒性の記載は無かった。

(12) 大杉夕子、他、小児がん36:521-524, 1999
5症例に対して術前にシスプラチン90mg/m²×1。ピラルビシン60mg/m²×1を併用した。年齢は6ヶ月より1歳5ヶ月であった。縮小した5症例に対し手術を

行ったが、それぞれ再発を来し、神経芽腫に用いられているピラルビシンを含むnewA1 を行っている。その後メルファランおよびチオテパを用いた大量療法を施行し4例は無病生存している。ピラルビシンによる治療毒性に関しては記載されていない。

(13) 原普二夫、小児がん37:528-531, 2000

1歳9ヶ月児、肝芽腫と診断しJPLT 91B (シスプラチン80mg/m²×1、ピラルビシン30mg/m²×2) を8コース施行した。肺転移を来し生体部分肝移植を施行したが、腫瘍死した。

(14) 板橋幸弘、他、小児がん38:228-230, 2001

在胎23週2日出生時体重730gであった。退院後、2歳5ヶ月時、肝芽腫と診断された。StageⅢAと診断され、JPLTのPRETEXTⅢ;CITA療法(シスプラチン80mg/m²×1、ピラルビシン30mg/m²×2、28日を1コースとして治療を行い終了した。治療毒性に関しては記載がない。

(15) 草深竹志、他、小児がん39:51-56, 2002

1歳9ヶ月、両肺転移を伴うPRETEXT-Ⅳの肝芽腫と診断しシスプラチン80mg/m²×1、ピラルビシン30mg/m²×1施行し、その後、シスプラチン90mg/m²×1、ピラルビシン40mg/m²×1、シスプラチン90mg/m²×1、ピラルビシン60mg/m²×1、エトポシド500mg/m²×1、に増量し治療を行った。肺転移巣の切除、肝切除を行い、寛解を維持している。

(16) 八木啓子、他、小児がん39:31-36, 2002

関西地区の11施設に過去10年間の肝芽腫の治療経験に関して1999年11月にアンケート調査を行った。年齢は1歳以下が14例、1歳より10歳までが17例、10歳以上が1例の合計32例である。病期Ⅰ3例、病期Ⅱ14例、病期Ⅲ9例、病期Ⅳ6例、合計32例であった。29例に集学的治療が行われ、初期の全身化学療法に関しては12例が、JPLTのプロトコルが用いられ、その他は神経芽腫厚生省班プロトコルnewA1が用いられた。29例の6年無病生存率は57.2%であった。大量化学療法は13例に行われた。寛解状態で行われている9例では、1例では肺に再発を来し、1例では、2次性白血病を発症しているが、その他の7例は寛解を維持している。非寛解時に行った4例では、3例は再発死亡し、他の1例は再発生存中である。

(17) 設楽利二、他、小児がん39:562-568, 2002

1歳6ヶ月、肝芽腫、StageⅡと診断されJPLT 91B2を用いて治療されたが、1歳9ヶ月時に肺転移を認め、切除した。切除後1年11ヶ月後、肺に再再発し、神経芽腫厚生省班プロトコルnewA1(ピラルビシンを含む)を7コース行い自家骨髄移植が行われた。治療毒性についての記載はない。

(18) 藤野寿典、他、小児がん40:214-218, 2003

日令22の先天性肝芽腫児に対しカルボプラチン100mg/m²×1、ピラルビシン7.5mg/m²×1を1コースとし、2コース終了後手術を行った。その後、カルボプラチン100-160mg/m²×1、ピラルビシン7.5-10mg/m²×1 5コース施行した。

心機能低下を認めている。

(19) 赤塚寛他、小児がん40:219-222, 2003

1歳1ヶ月児の肝芽腫に対し小児肝がんスタディグループ(JPLT)プロトコールを用いて治療した。JPLT 91B(シスプラチン $80\text{mg}/\text{m}^2 \times 1$ 、ピラルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$)1コース終了後手術を行い、その後5コース行い終了した。1コース目に敗血症を認めた以外合併症は認めなかった。

(20) 松永正訓、他 小児がん41:205-210, 2004

1999年12月-2004年3月に日本小児肝癌スタディグループJPLT-2に登録した116例に対して解析した。非転移性腫瘍は65例、その内訳は、PRETEXT-Iが6例、IIが20例、IIIが27例、IVが12例であった。遠隔転移例は18例であった。PRETEXT-I-IIIの原発切除率は91%、2年生存率は90%、PRETEXT-IVの原発巣完全切除率は33%、2年生存率は75%、遠隔転移症例の原発巣完全切除率は72%、2年生存率は35%であった。非転移症例では、高率に原発巣が完全に除去されており、治療成績もこれまで以上に向上している。ピラルビシンによる有害事象の記載はなかった。

(21) 松永真紀、他 小児がん41:850-850, 2004

肝芽腫stageIV、多発性転移の2歳児にCITA(シスプラチン $80\text{mg}/\text{m}^2$ 、ピラルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$)を4コース、ITEC(イホスファイミド $3\text{g}/\text{m}^2 \times 2$ 、カルボプラチン $400\text{mg}/\text{m}^2$ 、ピラルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$ 、エトポシド $100\text{mg}/\text{m}^2$)を2コース施行した。原発巣、転移巣の摘出術後、HiMEC(メルファラン $90\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$ 、エトポシド $200\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$ 、カルボプラチン $400\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$)施行し、自家骨髄移植を施行したが、急性期にFanconi症候群を発症した。この有害事象は、シスプラチン、イホスファイミド等の腎障害によるものと考えられる。

(22) 春本研他 小児がん 42:249-253, 2005

先天性肝芽腫の診断でJPLT94B(シスプラチン $80\text{mg}/\text{m}^2$ 、ピラルビシン $60\text{mg}/\text{m}^2$)の50%を1コース、75%を2コース施行後、原発部位の切除し、JPLT94Bの75%、および神経芽腫のnewA1プロトコール(シクロフォスファミド $1200\text{mg}/\text{m}^2$ 、ピラルビシン $40\text{mg}/\text{m}^2$ 、シスプラチン $90\text{mg}/\text{m}^2$)の50%が1コース、75%が1コース行われた。生後、数ヶ月の患児に有害事象もなく安全に施行できた。

(23) 渡邊美穂、他 小児がん 43:783-787, 2007

2歳児、巨大肝芽腫stageIVに対してJPLT-2プロトコールCITA(シスプラチン $80\text{mg}/\text{m}^2$ 、ピラルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2 \times 2$)を行ったが、腸炎を来し死亡した。この症例は、門脈塞栓を認めており、腸管循環不全をきたしたと考えられる。

(24) 伊東智子、他 小児がん 45:30-35, 2008

生後17日で肝芽腫と診断され、術後、low CITA(シスプラチン $40\text{mg}/\text{m}^2$ 、ピラルビシン $30\text{mg}/\text{m}^2$)を30%量、40%量、50%量を投与し、効果を認めた。有害事象の記載は無かった。

(25) 武藤 充、他 小児がん 45:158-161, 2008

乳児肝芽腫PRETEXTIV 2例に対しJPLT-2 CITA(シスプラチン $80\text{mg}/\text{m}^2$ 、ピラルビ

シン30mg/m²×2) ITEC(イホスファイミド3g/m²×2、カルボプラチン400mg/m²、ピラルビシン30mg/m²×2、エトポシド100mg/m²)を2コース施行した。その後、術前超大量化学療法後に腫瘍縮小を認め、手術を施行した。有害事象等の記載は無かった。

(26) 杉藤公信、他 小児がん 47:132-136, 2010

5歳男児、肝芽腫と診断され、JPLT-2 CITA (シスプラチン80mg/m²、ピラルビシン30mg/m²×2)を2コース施行したが効果なく、ITEC(イホスファイミド3g/m²×2、カルボプラチン400mg/m²、ピラルビシン30mg/m²×2、エトポシド100mg/m²)を2コース施行した。さらに効果不十分であったため、TACE(シスプラチン80mg/m²、ピラルビシン30mg/m²) + TEC療法を施行した。その後、肝腫瘍切除術を行ったが、肺に再発を認めた。ピラルビシンに関する有害事象の記載は認められなかった。

(27) 上原秀一郎、他 小児がん 47:466-470, 2010

1ヶ月、出生時から右心不全を認め、PRETEXTIVの肝芽腫と診断された。JPLT-2 CITA (シスプラチン80mg/m²、ピラルビシン30mg/m²×2)を10%、20%、50%に減量し、それぞれ、2コース、2コース、3コース投与した。1ヶ月、出生時から右心不全を認めている患児であったが、減量することにより安全に治療が行えた。ピラルビシンに関する有害事象の記載はなかった。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

塩酸ピラルビシンは、すでに頭頸部癌、乳癌、胃癌、尿路上皮癌(膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍)、卵巣癌、子宮癌、急性白血病、悪性リンパ腫では、本邦での保険適応は得られている薬剤である。この薬剤は、日本以外の国では、まだ承認を得られていない薬剤であり、欧米6カ国では発売はされておらず、ガイドライン等には記載されていない。

しかし、日本では、前述したようながん腫には、すでに保険適応は得られており、広く使用されている薬剤である。小児固形腫瘍における使用状況を文献的に検索すると1980年代から小児固形腫瘍、特に神経芽腫¹⁻⁴⁾、肝芽腫⁵⁻⁷⁾に対して汎用されている。この神経芽腫、肝芽腫に対しては、厚生省、厚生労働省の班会議、各研究グループでのプロトコール(本報告書:(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況参照)では、ドキソルビシンに変わる薬剤として使用されている。アンソラサイクリン系薬剤の重大な副作用として蓄積性心毒性が知られているが、この塩酸ピラルビシンはドキソルビシンより心毒性は少ないといわれている。

また、各施設から多数例の神経芽腫¹¹⁻¹³⁾、肝芽腫^{14,15)}に対しての使用経験に関する報告が数多く行われているが、大きな有害事象の報告は見られない。

以上より塩酸ピラルビシンの小児固形腫瘍に対する効能効果は、欧米での使用実績はないが、日本国内では、神経芽腫、肝芽腫に対して安全に投与されており、有害事象報告もみられない。

<要望用法・用量について>

日本で用いられている使用法を文献的検索、各研究グループのプロトコール等（本報告書：（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況参照）の記載では、3～4週毎に1日1回、40～60mg/m²、静注または、点滴静注、または、24時間静注法で投与されか、または、1日1回20～30mg/m²、2日間連日、3～4週間休薬、静注または、点滴静注、または、48時間静注法が用いられている。

<臨床的位置づけについて>

- 1) アンソラサイクリン系薬剤の重大な副作用として蓄積性心毒性が知られているが、この塩酸ピラルビシンはドキソルビシンより心毒性が少ない薬剤として位置づけられる。
- 2) これまでの使用経験から急性期の有害事象は、ほとんど報告はみられない。また、これまでのドキソルビシンなどのアンソラサイクリン系薬剤と同等の効果が期待できる。
- 2) 小児がんに対する治療薬剤の進歩により長期生存する患児が多くなり、より晩期合併症の少ない薬剤が、小児がんの患児には望まれている。蓄積性心毒性は、小児がんで治療を受けた患児達が、成人期に達するとき発症することが多く、これらの晩期合併症を軽減が期待できる薬剤である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) これまでの報告のように、日本では、投与量がある程度決められて、使用されているのが現状である。従って、第Ⅱ相試験等は必要なく、検証試験（第Ⅲ相）などで、モニタリングを充分に行い、有害事象などの安全性を検証する必要がある。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Sawaguchi S. et al. Cancer 66:1879-1887, 1990
- 2) Kaneko M. et al. Med Pediatr Oncol 31:1-7, 1998
- 3) Kaneko M. et al. J Pediatr Hematol Oncol 24:613-621, 2002
- 4) Suita S. et al. J Pediatr Surgery 42:489-493, 2007
- 5) Sasaki F. et al. J Pediatr Surg 37:851-856, 2002
- 6) Matsunaga T, et al. J Pediatr Int 19:142-146, 2003

- 7) Suita S et al J Pediatr Surg 39:195-198. 2004
- 8) 大熊攻、他、癌と化学療法、11:902-911, 1984
- 9) 金子道夫、他、厚生省がん研究助成金による研究報告書 pp211-216、1993
- 10) 須永真司、他、新薬と臨床、45 : 1116-1126、1996
- 11) Mugishima H. et al. Cancer 74:972-977, 1994
- 12) Ohnuma N. et al. Med Pediatr Oncol 24:181-187, 1995
- 13) Kawa K. et al. J Clin Oncol 17:3216-3220, 1999
- 14) 八木啓子、他、小児がん39:31-36, 2002
- 15) 日本小児肝癌スタディグループ(JPLT). 小児がん31:367-371, 1994