

抗がん剤報告書：アクチノマイシン D (小児)

1. 報告書の対象となる療法等について

療法名	アクチノマイシン D を含む多剤併用療法
未承認効能・効果を含む医薬品名	アクチノマイシン D (ユーイング肉腫、横紋筋肉腫)
未承認用法・用量を含む医薬品名	アクチノマイシン D (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍とその他の腎原発悪性腫瘍)
予定効能・効果	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍とその他の腎原発悪性腫瘍
予定用法・用量	<p>薬剤名および用法・用量</p> <p>(1回投与法) <u>アクチノマイシンD 1日1回 1.25-1.35 mg/m² (体重 30kg以上:1日最大投与量 2.3 mg) または 0.045 mg/kg (体重 30kg未満) を静注または点滴静注</u></p> <p>(分割投与法) <u>アクチノマイシンD 1日1回 0.015 mg/kg (1日最大投与量 0.5 mg) を静注または点滴静注、5日間連続投与</u></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。</p> <p>休薬期間は通常2週間で、前回の投与によって中毒症状が現れた場合は、中毒症状が消失するまで休薬する。</p> <p>年齢、併用薬、患者の状態に応じて適宜減量を行う。</p>

2. 公知の取扱いについて

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係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。毒性情報について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

- (1) Grier HE, et al: New Engl J Med 348:694-701,2003.
- (2) Shanker AG, et al: Eur J cancer 35:1698-1704,1999.
- (3) Paulussen M, et al: J Clin Oncol 19:1818-1829,2001.
- (4) Bacci G, et al: Eur J Cancer 38:2243-2251,2002.

B. 横紋筋肉腫

- (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) Crist WM, et al: J Clin Oncol 19:3091-3102,2001.

C. ウイルムス腫瘍その他の腎原発悪性腫瘍

- (1) Green DM et al. J Clin Oncol 16:237-245,1998.
- (2) Green DM et al. J Clin Oncol 16:3744-3751,1998.

教科書

A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

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.

ユーイング肉腫の治療に術後化学療法が導入される前には、5年生存率は10%未満であった。1960年代前半から、vincristine、actinomycinD、cyclophosphamideが有効な薬剤であると判明し、これにdoxorubicinを併用した治療で長期生存率が著しく改善した。以降、併用療法の臨床試験が各国で進められたが、この4剤とifosfamide、etoposideを併用する化学療法が現在の主流となっている。

B. 横紋筋肉腫

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.

横紋筋肉腫の予後良好群はアルキル化剤を使用しないVA療法で安全に治療可能。中間リスク群ではGolden standard regimenであるvincristine、actinomycin D、 cyclophosphamide (VAC)療法で良好な成績が得られる。完全切除できなかった胎児型、予後不良部位の胞巣型、遠隔転移例などの予後不良群に対する最適な治療はまだ定まっていない。

C. ウイルムス腫瘍その他の腎原発悪性腫瘍

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.

favorable/unfavorable histologyを問わず、stage I-IV Wilms tumorに対してはすべてにpulse-intensive actinomycin D (0.045mg/kg/dx 1日間)が標準治療として記載されている(NWTS-V study)。腎臓明細胞肉腫(CCSK)、横紋筋型肉腫(RTK)に対しては、actinomycin-Dを含まないレジメンが推奨されている(NWTS-V study)。

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.

ユーイング肉腫の治療成績の改善は、各国の多施設共同研究を通して達成された。米国 Intergroup Ewing Sarcoma Study I と II はそれぞれ、アルキル化剤とアントラサイクリン併用の術後化学療法の有効性、およびより強力な治療の有効性を、それぞれ示した。その後、局所療法と併用するための基本的な治療はvincristine、actinomycin D、 cyclophosphamide、doxorubicin (VACD)であった。その後、高リスク患者に対するifosfamideの有効性が示され、いくつかのランダム化試験によって、ifosfamide+etoposideを加える優越性が示された。

B. 横紋筋肉腫

(1) Raney RB, Anderson JR, et al: J Pediatr Hematol Oncol 23:215-220,2001.

横紋筋肉腫に対して米国で行われたIRS研究I-Vの結果をまとめたもの。中間リスク以上に対しては、vincristine、actinomycin D、 cyclophosphamide (VAC)が標準治療法で、良好な長期生存率を達成している。低リスク群の一部はアルキル化剤を使用しないVA療法で安全に治療可能。遠隔転移例に対する最適な治療は定まっていない。

C. ウイルムス腫瘍その他の腎原発悪性腫瘍

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

ウイルムス腫瘍の基礎研究・治療研究の経緯をまとめたもの。この中で筆者は、Actinomycin-Dのpulse-intensive regimenは従来法と有効性で差がないこと。入院期間が短縮できるため、治療経費を有意に圧縮できていることを挙げ、この治療法が現在北米のウイルムス腫瘍に対する標準的治療法であると述べている。

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/>

限局性のユーイング肉腫の標準治療は vincristine、doxorubicin、cyclophosphamide の VDC 療法と ifosfamide、etoposide の IE 療法を交互に繰り返す治療である。高用量の Doxorubicin を用いれば治療効果が上がるというデータにより、近年、米国では actinomycin D は次第に使われなくなる傾向にあるが、欧州では依然 actinomycin D を使用し、米国と同等の治療成績を上げている。遠隔転移例に対する最適な治療はまだ定まっていない。

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

横紋筋肉腫の予後良好群はアルキル化剤を使用しない vincristine、actinomycinD、(VA) 療法で安全に治療可能。中間リスク群では Golden standard regimen である vincristine、actinomycinD、cyclophosphamide (VAC) 療法で良好な成績が得られる。完全切除できなかった胎児型、予後不良部位の胞巣型、遠隔転移例などの予後不良群に対する最適な治療はまだ定まっていない。

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

ウイルムス腫瘍の favorable/unfavorable histology を問わず、stage I-IV Wilms tumor に対してはすべて pulse-intensive actinomycin D (0.045mg/kg/dx 1 日間)が推奨されている。明細胞肉腫 (CCSK)、横紋筋様腫瘍 (RTK) に対しては actinomycin D を含まないレジメンが推奨されている。Stage V および再発型に対しては最適な治療はまだ定まっていない。

総評

ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、ウイルムス腫瘍において、アクチノマイシン D が第一選択の薬剤として推奨され、実際に世界各国で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、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、腎芽腫の 3 疾患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

臨床試験の試験成績に関する資料 (論文の番号は「2. 公知の取扱いについて」の文献番号)

A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

論文 A-(1) Grier HE, et al: New Engl J Med 348:694-701,2003.

VDC療法 (ピンクリスチン 2 mg/m², ドキソルピシン 75mg/m² [48 時間持続静注], シクロホスファミド 1200mg/m²) を 3 週毎に繰り返す標準治療アームと、VDC療法およびIE療法 (イホスファミド 1800mg/m², エトポシド 100mg/m²) を 3 週毎に交互に繰り返す試験アームとの第III比較試験 (転移例を含む全 398 例)。VDC療法の doxorubicin の総量が 375mg/m² に達した時点で、doxorubicin は actinomycin D 1.25 mg/m² x 1 日に置換された。5 年無病生存率は 54% 対 69% と試験アームが優れ、標準治療となる可能性があると結論された。一方、治療関連合併症死は 12 例

に発生した。そのうち7例は感染症，4例はdoxorubicinによる心毒性，1例が出血であった。

論文 A-(2) Shanker AG, et al: Eur J cancer 35:1698-1704,1999.

UKCCSGにおいて191例の限局例をET2レジメン (Vincristine 2mg/m²、Doxorubicin 20mg/m²×3又は30mg/m²×2、Actinomycin-D 1.5mg/m²、Ifosfamide 3g/m²×2、または×3)と併用し、3-4週毎に繰り返すIVAD療法を用いて治療した。10年のOSは69%、5年EFSは、67%であった。

論文 A-(3) Paulussen M, et al: J Clin Oncol 19:1818-1829,2001.

CESS 86において、301人の小腫瘍量、四肢末端例の治療を行った。VCR,CY,DOX,Act-D(VACA)を用いて10年EFSは、52%と報告している。また腫瘍量が100mlを越える例や体幹に発症した症例には、VCR,IFM,DOX,Act-D(VAIA)を用いて10年EFSは、52%と報告している。用量はVincristine 1.5mg/m²、Doxorubicin 30mg/m²×2、Cyclophosphamide 1200mg/m²×1又は400mg/m²×3、Ifosfamide 3g/m²×3、Actinomycin-D 0.5mg/m²×3であった。

論文 A-(4) Bacci G, et al: Eur J Cancer 38:2243-2251,2002.

157例の限局性腫瘍を対象に、統一レジメンREN3で治療を行った単一施設の研究。術前化学療法は、Vincristine、Doxorubicin、Cyclophosphamide (VDC)とVincristine、ActinomycinD、Ifosfamide(VIAc)、術後化学療法は、それに加えてVincristine、ActinomycinD、Cyclophosphamide(VAcC)、Ifosfamide、Etoposideを併用した全27週の治療を行った。ActinomycinDは1.25mg/m²/day×1を使用した。その結果5年EFSは71.0%、5年OSは76.5%であった。

B. 横紋筋肉腫

(略語 VA: vincristine+actinomycin D, VAC: VA+Cyclophosphamide)

論文 B-(1) Maurer HM, et al: Cancer 61:209-220,1988.

Intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS)-Iでは、Group IではVACに放射線の有無でRCTを行い、非照射群(n=43)で5年DFS 81%、OS 93%、照射群(n=43)で5年DFS 79%、OS 81%であり、照射のメリットはなかった。

Group IIではVAC+照射とVA+照射でRCTを行い、前者(n=98)が5年DFS 65%、OS 70%、後者(n=87)が5年DFS 72%、OS 73%で、経口低容量のCyclophosphamide投与のメリットはなかった。Group III/IVではpulse VAC+照射にADRの有無でRCTを行い、ADR非投与群(n=146)が5年DFS 39%、OS 53%、ADR投与群(n=134)で5年DFS 43%、OS 51%でADRのメリットはなかった。生命を脅かす重篤な有害事象はドキソルビシン併用で24例、VAC群で19例。ドキソルビシン併用群では6名(3%)に心毒性が発現した。うち3例が軽症(心電図変化2、心肥大1)、3例が重症(心電図変化1、鬱血性心不全1、心肥大1)であった。

論文 B-(2) Maurer HM, et al. Cancer 71:1904-1922,1993.

IRS-II において、Group I では VA と VAC とで RCT を行い、VA(n=37)で 5 年 DFS 70%、5 年 OS 84%、VAC(n=64)で 5 年 DFS 80%、5 年 OS 85%であった。VA 群では局所再発が多かった。

Group II では VA と pulse VAC で RCT を行い、前者(n=45)が DFS 69%、5 年 OS 88%、後者(n=85)が DFS 74%、5 年 OS 79%であった。

Group III ではドキソルビシンの有無で RCT を行い、ドキソルビシン非投与群(n=211)が 5 年 CCR75%、5 年 OS 66%、ドキソルビシン投与群(n=197)で 5 年 CCR 70%、5 年 OS 65%であった。

Group IV ではドキソルビシンの有無で RCT を行い、ドキソルビシン非投与群(n=83)が 5 年 CCR 38%、5 年 OS 21%、ドキソルビシン投与群(n=88)で 5 年 CCR38%、5 年 OS25%。

全 999 例のうち、毒性死亡は 21 人(2%)に認められ、そのうちわけは、感染症 17、肝機能障害 2、白質脳症 1、脊髄脳幹の脱髄 1 であった。その他の副作用の重症度別内訳は、軽症 27 例、中等症 138 例、重症 529 例、生命を脅かす重篤な有害事象は 181 例(18%)であった。

論文 B-(3) Crist W, et al: J Clin Oncol 13:610-630,1995.

IRS-III では、合計 1062 例を登録し、8 種類のレジメンを複雑なデザインで比較している。予後良好部位原発を除いた Group 胎児型横紋筋肉腫において VA + 放射線照射にドキソルビシンの有無で比較試験を行い、ドキソルビシン非投与群(n=23)投与群(n=51)においてそれぞれ 5 年全生存率 54%、89%(p=0.03)、5 年無病生存率 56%、77%(p=0.08)と ADR 投与に優越性を認めた。

また、Group / 胞巣型に対して pulsed VAdrC-VAC + シスプラチン + 放射線療法の治療を行い(n=99)、IRS- での VA または VAC + 放射線療法(n=89)と比較し、それぞれ 5 年全生存率 71%、80%(p=0.01)、5 年無増悪生存率 59%、71%(p=0.02)とドキソルビシンとシスプラチンの追加が有意に優れていた。毒性のデータは以下の通り。シクロホスファミドを使用しないレジメンでは毒性死亡はなかったが、VAC にドキソルビシンとシスプラチンを併用した 33 例中 4 例が毒性死亡した。

IRS-III 全体での毒性死亡 32 例中 22 例が好中球減少時の敗血症で死亡している。他の死亡原因は、呼吸窮迫症候群 1、心毒性 2、放射線毒性 3、代謝異常 2、中枢神経障害 1、血小板減少に伴う出血と誤燕 1。5 例の急性骨髄性白血病が発生しているが 4 例はエトポシドが投与されていた。ドキソルビシンを投与された 616 例中 57 例(9%)に心毒性が出現し、28 例が重症、2 例が毒性死亡した。

論文 B-(4) Crist WM, et al: J Clin Oncol 19:3091-3102,2001.

883 人の遠隔転移を有さない横紋筋肉腫症例に対し、ビンクリスチン (1.5mg/m² 1 日)、アクチノマイシン D (0.015mg/kg 5 日間)、シクロホスファミド (2.2 g/m² 1 日) (VAC)、ビンクリスチン (1.5mg/m² 1 日)、アクチノマイシン D (0.015mg/kg 5 日間) (VA)、ビンクリスチン (1.5mg/m² 1 日)、アクチノマイシン D (0.015mg/kg 5 日間)、イホスファミド (1.8 g/m² 5 日間) (VAI)、ビンクリスチン、イホスファミド、エトポシド (100 mg/m² 5 日間) (VIE) のいずれかを割り付けた。VAC、VAI、VIEそれぞれの群の 3 年EFSは 75%、77%、77% (p=.42)と有意差はなく、いずれも良好な成績であった。一方、VAC、VAI、VIEの何れの治療法においても、重症ないし生命

を脅かす毒性が8.4から9.6%に認められた。治療関連死亡は1%未満であった。二次がんの発生はVACが6例、VAIが1例、VIEが2例、VAが1例であった。Cyclophosphamideの方が1日のみの投与スケジュールで済むこと、コストの面などから、横紋筋肉腫においてVAC療法が標準regimenとして位置づけられた。

C. ウィルムス腫瘍その他の腎原発悪性腫瘍

(略語 FH: favourable histology, CCSK: clear cell sarcoma of kidney, AN: anaplasia, PI: pulse-intensive, A or Act-D: actinomycin-D, V: vincristine, D: doxorubicin)

論文 C-(1) Green DM, et al. J Clin Oncol 16:237,1998.

NWTS-4 研究(1986-1994)、全 1687 例を対象に Act-D の pulse-intensive regimen (PI-regimen) の有効性の解析を検討するために行われた。

従来量の Act-D(0.015mg/kg/dx5 日間)対 PI-Act-D (0.045mg/kg/dx1 日間)の比較をした。Stage I の FH と Stage I の AN+では従来量 AV 対 PI-AV、Stage II の FH では従来量 AV 対 PI-AV、Stage III の FH、Stage IV の FH、Stage I-IV の CCSK では、従来量 AVD 対 PI-AVD の比較をした。結果は全例(従来量群 556 例 / PI-群 544 例)の 2 年 RFS は従来量群 91.4%に対して PI-群 91.3%、2 年 OS は従来量群 98.6%に対して PI-群 97.9%と有意差を認めなかった。有害事象では骨髄抑制は両群同等で、PI-群で肝機能障害の頻度が高かった。結論としては PI-regimen は従来量と比べて成績はほぼ同等という結果が出た。

PI-regimen は、標準群と同様に有効であり、毒性も増強せず、入院期間の短縮、医療費の軽減が可能となるスケジュールであるために推奨される。

論文 C-(2) Green DM et al. J Clin Onc 16:3744-3751,1998

NWTS-4 研究(1986-1994)、全 905 例を対象に Act-D の pulse-intensive regimen (PI-regimen) の有効性と治療経費の解析を行った。

Stage II FH (low-risk)では従来量 AV 対 PI-AV、さらにそれぞれ長期治療群と短期治療群に割付けた。Stage III と IV の FH、Stage I-IV の CCSK(high-risk)には従来量 AVD 対 PI-AVD、さらにそれぞれ長期治療群と短期治療群に割付けた。結果は low-risk 群の 4 年無再発率は長期群 88.2%、短期群 83.7%で有意差を認めなかった。high-risk(FH) 群の 4 年無再発率も長期群 88.8%、短期群 89.7%で有意差を認めなかった。しかし Stage I-IV の FH の患者では、従来法に比較して PI-regimen での経費が約半分に圧縮できた。結論としては PI-regimen は従来量と比べて成績は非劣性であるが、治療経費はより低く抑えられた。

【各疾患に対する用法・用量のまとめ】

以上の臨床試験のデータより、アクチノマイシン D 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。

VAC 療法（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍など）

ピンクリスチン 1.5mg/m²を緩徐に静注（第1日）

シクロホスファミド 1200mg/m²を点滴静注（第1日）

アクチノマイシンD 1.25mg/m²を緩徐に静注（第1日）

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。アクチノマイシンDはVDC療法のドキソルピシン（75mg/m²を第1日から48時間で持続点滴）の代替として使用。

VAC 療法（横紋筋肉腫など）

ピンクリスチン 1.5mg/m²を緩徐に静注（第1日）

シクロホスファミド 2200mg/m²を点滴静注（第1日）

アクチノマイシンD 0.015mg/kgを緩徐に静注（第1-5日）

EE4A 療法（腎芽腫など）

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）

を3週毎に投与。

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（最大1回投与量2.0mg）

週1回投与を併用する。

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

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、ウイルムス腫瘍、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 1 8 0 0 万人、上表に対応すると思われる 1 8 歳未満は約 2 5 3 0 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、アクチノマイシ D は、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫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、早急な適応取得が望まれる薬剤の一つである。ウイルムス腫瘍においては効能における承認はされているものの、より効果的な治療のための用量拡大が望まれる。アクチノマイシン D は、用法・用量は併用する抗がん剤に多少の違いがあるものの、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、ウイルムス腫瘍の治療上、不可欠な治療薬である。

上記 3 疾患について、文献等のエビデンス収集を行い、アクチノマイシン D 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。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アクチノマイシ D の有効性が示されており、第一選択薬のひとつである事は疑いない。上記 3 疾患では、米国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アクチノマイシ D の使用量等から、効能・効果及び用法・用量を設定した。アクチノマイシ D 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。

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、アクチノマイシ D がユーイング肉

腫、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍の治療の第一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。

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、各診断名やアクチノマイシンDなど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。

無作為比較試験は無く、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、症例データを含む総説のみであるが、本剤の我が国における日常的使用状況が反映されていると判断可能である。なお、症例報告においては、比較的稀な副作用である肝中心静脈閉塞症、二次性悪性腫瘍の例、標準化学療法に不応な例など、稀な症例を報告する傾向にあるため、本剤にとって有効性・安全性共に悪いバイアスがかかっている可能性も考慮すべきである。

論文の記載内容から全体的に判断すると、ほとんどが海外での併用療法を外挿して治療されており、安全性において、海外の報告に比べて特記すべき有害事象は発生しなかったと判断される。ただし、本報告書「6.本剤の安全性に関する情報」に述べるように、肝中心静脈閉塞症(VOD)の報告は海外と同様、本邦でも報告されており、使用上の注意が必要と判断される。

(A. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍)

1. 中馬広一 癌と化学療法 27:192-202:2000

悪性骨軟部腫瘍に対する治療方針を概説した総説。四肢発生、小腫瘍量、若年者といった低リスク例では、ピンクリスチン、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VACAdr療法、ピンクリスチン、アクチノマイシンD、イホスファミド、ドキソルビシンを併用したVAIA療法を用いて、50~60%の無病生存率が上げられるようになった。

2. 横山良平ほか 小児がん 37:497-501:2000

悪性腫瘍治療に積極的に取り組んでいる整形外科38施設のアンケート調査では、25施設から回答が得られ、過去10年間に93例のユーイング肉腫が治療され、ピンクリスチン、アクチノマイシンD、アドリアマイシン、メソトレキセート、プレオマイシンを併用したRosenのT-11療法を用いた治療が最多で、93例中46例が生存中であった。副作用の記載はない。

(B. 横紋筋肉腫)

石田也寸志ほか 日児誌 94:1201-1206:1990

単施設で1962年から1988年までに治療を行った16歳未満の横紋筋肉腫80例の予後因子に関する後方視的研究。治療はピンクリスチン、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(VAC又はVAC-ADR)で26例、ピンクリスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン(VCA)で10例、ピンクリスチン、シクロホスファミド(James療法)で23例、その他20例、で、VAC

又は VAC-ADR で治療された患者の 5 年生存率、10 年生存率はそれぞれ 42%、35%だった。副作用の頻度は解析されていない。

鈴木信寛ほか 小児がん 40:247-250:2003

12 歳男児、眼窩発症の横紋筋肉腫に対して、ピンクリスチン・アクチノマイシン D・シクロホスファミド (VAC 療法) を用いて 4 コース施行後に血小板減少、体重増加、横断、肝腫大、肝機能異常が出現し、臨床的に肝中心静脈閉塞症 (VOD) と診断した。利尿剤、アルブミン、ウルソデオキシコール酸、低分子量ヘパリンを使用して VOD は改善した。原因としてアクチノマイシン D は否定出来ないが、シクロホスファミドの大量投与が主な原因ではないか、と推測されている。

田中裕次郎ほか 小児がん 39:209-213:2002

2 歳発症の腔原発横紋筋肉腫 (ブドウ状肉腫) ピンクリスチン・アクチノマイシン D・シクロホスファミドを含む化学療法と手術、放射線治療によって、23 歳まで無病生存。二次性悪性腫瘍として結腸癌を発症した。

井本耕二ほか 小児がん 36:288-291:1999

3 歳男児、心膜腔原発の胞巣型横紋筋肉腫。ピンクリスチン・アクチノマイシン D・シクロホスファミド、ピラルピシン、イホスファミドを含む化学療法、手術、大量化学療法を併用した自家末梢血幹細胞移植を施行し、重篤な合併症なく経過したが、発症後 1 年半の経過で再発、死亡した。

島袋誠守ほか 癌と化学療法 20:657-660:1993

14 歳女児、腸骨窩に発生した胞巣型横紋筋肉腫。手術、ピンクリスチン・アクチノマイシン D (0.015mg/kg/日、5 日間)・シクロホスファミド (VAC 療法) 放射線治療を行い、2 年間再発徴候はない。毒性に関する記載はない。

宮島雄二ほか 小児科臨床 45:1135-1139:1992

4 歳女児、下腿原発、転移性の胞巣型横紋筋肉腫に対し、ピンクリスチン・アクチノマイシン D・シクロホスファミド、アドリアマイシンの併用療法と放射線治療を施行し、発症から 7 年 4 カ月生存中である。副作用として、アドリアマイシンに起因する心不全、左眼窩への放射線治療による白内障、手術による尖足が記載されている。

(C. ウィルムス腫瘍その他の腎腫瘍)

福澤正洋 外科 66:428-435:2004

腎芽腫に対して、本邦では米国の NWTS-5 に則った治療方針で全国的なグループスタディが行われている。採用されているのはピンクリスチン・アクチノマイシン D を用いる EE4A (本報告書の「1. 報告書の対象となる療法等について」に記載) など。

須貝道博ほか 小児がん 39:144-149:2002

単施設で過去 23 年間に経験した 11 例のウィルムス腫瘍の観察研究。アクチノマイシン D、ピンクリスチン、ドキソルピシンを用いた化学療法を中心に治療し、ステージ 3 以上の進行例 3 例を含む 7 例が生存中である。具体的な副作用は記載されていない。

今田研生ほか 小児がん 33:239-244:1996

アクチノマイシン D とピンクリスチンの化学療法後に腹水を来したウィルムス腫瘍の 2 症例を報

告している。いずれも NWTs-3 レジメンを採用し、症例 1 は、6 ヶ月乳児に対して 0.125mg のアクチノマイシン D を 4 日間と 0.4mg のピンクリスチンを 1 日投与したところ、治療開始 14 日目に胸水、腹水の貯留を認め、保存的治療にて軽快した。同患者に対し、アクチノマイシン D の 1 日量を半減して投与したところ、腹水は出現しなかった。症例 2 は、3 歳 4 ヶ月児にアクチノマイシン D を 0.25mg、5 日間投与したところ、連続する 2 コースにおいて腹水と肝機能異常が出現した。以降、アクチノマイシン D を 3 分の 2 に減量すると、このような副作用は出現しなかった。腹水をアクチノマイシン D の重要な副作用と位置づけ、薬剤の適宜増減が必要であると結論している。
大竹伸明ほか 日泌尿会誌 86:1298-1301:1995

6 歳男児、下大静脈の腫瘍塞栓を伴った腎明細胞肉腫。手術、化学療法（アクチノマイシン D、ピンクリスチン、ドキシソルピシン、シクロホスファミド）、局所放射線療法によって治療。発症後 1 年 4 ヶ月時に骨転移と敗血症をきたして死亡した。

6 . 本剤の安全性に関する評価

本剤を併用療法で使用する場合には骨髄抑制やその他の副作用が増強される可能性があるが、G-CSF 製剤投与や輸血などの支持療法を積極的に行うことで対処が可能である。

また、本報告書作成時点で本剤添付文書には G-CSF 製剤を用いた支持療法に関する項以外は同様の記載が既になされているが、腹部照射の既往がある腎芽腫再発症例において 1 例ではあるものの肝中心静脈閉塞症を合併し死亡した症例がある。本合併症は同種骨髄移植後に主に認められるものであるが、他にも腎芽腫の治療経過中に発生した肝中心静脈閉塞症 (VOD) の報告 (Czuderna P, et al. Eur J Pediatr Surg 10: 300-303, 2000.) がある。同報告でも欧州を中心とした治療研究グループである International Society of Pediatric Oncology (SIOP) の治療プロトコールである SIOP-93-01 で治療された 206 例中 10 例で VOD を合併したと報告されており、アクチノマイシン D が VOD 発症に関連していること、特に腹部照射が VOD 発症の危険因子であることが述べられている。その他横紋筋肉腫に対する標準的化学療法である VAC 療法 (ピンクリスチン・アクチノマイシン D・シクロホスファミド) 後にも発生することが知られており (Ortega JA, et al. Cancer 79: 2435-2439, 1997.) 同論文ではシクロホスファミドを増量した VAC 療法の場合に VOD が発生していることを指摘して、増量したシクロホスファミドが原因でないかと推測しているが、本剤が VOD 合併に無関係であるとは結論できない。

小児悪性腫瘍の化学療法においては、長期無病生存を期待しうる高い有効性を期待できるが故に、成人の化学療法に比較してより強力に行われる傾向にある。このため、予想しうる副作用に十分に支持療法を行ったとしても、重篤な出血や敗血症をはじめとした重症感染症などを合併する危険が回避出来ない場合があり、合併症死に至る症例が少数ながら存在する。よって、本剤を用いた併用療法を行う場合においてはがん化学療法に十分な知識と経験を有する医師 (小児科医) が慎重に使用する、もしくはそのような医師の監督下において使用されるべきである。ただし、本報告書作成時点で本剤添付文書には G-CSF 製剤を用いた支持療法に関する項以外は同様の記載

が既になされているため、今回の使用にあたって特段の注意を払うべき新しい安全性情報があるわけではない。

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、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。

アクチノマイシン D の投与量の設定においては、各疾患に対する臨床試験の代表的なレジメンから、頻用される用法・用量を比較・検討し、妥当と考えられる用量および用法を設定した。少なくともアクチノマイシン D に関して、この用法・用量を逸脱して投与することは、有効性または安全性に関して問題を生じるものであると判断される。また、患者年齢、患者の状態、併用薬剤によって、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師（小児科医）の判断により、適切な用量変更が必要である。

用法・用量の上では、ウイルムス腫瘍において、現状では認められていない 0.045mg/kg の 1 日投与を導入する必要があるが、これは同用量であれば、現状の 0.015mg/kg (5 日間) の静注に比べ、毒性は同程度で、入院期間の短縮および医療費の軽減を可能にできると考えられ、かつ、本報告書内に記載している横紋筋肉腫やユーイング肉腫に対する同薬剤の用量設定とも類似しているため、妥当な用量拡大であると考えられる (Green DM, et al. J Clin Oncol 16:237, 1998.)。

強力な併用化学療法による重症有害事象および治療関連合併症死のある頻度での発生が懸念されるが、致死性疾患であるユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、ウイルムス腫瘍患者の大部分が、長期無病生存を含めた恩恵に既に浴している背景を考慮すると、上記 3 疾患に対する本剤の使用とその投与量の設定において、適応拡大を行う事は妥当と判断した。