

抗がん剤報告書：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>ピンクリスチン 2mg/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>ドキソルビシン 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>ドキソルビシン 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、ドキソルビ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 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> 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>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) Schwartzman 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.

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、全身の微小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.

ドキソルビシンは標準的治療レジメンである VAC 療法のピンクリスチン、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、ピンクリスチンと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 の患者にはピ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、ドキソルビシン、ピ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) であるウイルムス腫瘍のステージ 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%

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) Ruyman 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、イホマイド、カルボプラチン、エトポシドが使用される。

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 のウイルム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。

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

臨床試験の試験成績に関する資料

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

限局性のユーイング肉腫 342 例の適格例に対して、治療 1 (VACA⁺+局所放射線)、治療 2 (VAC+局所放射線)、治療 3 (VAC⁺⁺+局所放射線+全肺放射線)への割付(グループ 1 は治療 1 と 2 の比較、グループ 2 は治療 2 と 3 の比較)を行った。ドキソルビシン 60mg/m²×6 コースを含む治療 1 は 5 年無増悪生存率 60%を達成し、ドキソルビシンを含まない他の群に比較して有意 (p<0.001) に優れていた。(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。VACA: VAC+ドキソルビシン) (Nesbit ME Jr, et al.: J Clin Oncol 8:1664-74,1990.)

骨盤外原発のユーイング肉腫に対する第 III 相無作為割付比較試験。治療 1 はビンクリスチン+ドキソルビシン (75mg/m²) およびビンクリスチン+シクロホスファミドの 3 週毎の交代療法(計 12 コース)で 108 例、治療 2 はビンクリスチン+シクロホスファミドの 1 週間毎の治療を基本に、10 週毎にドキソルビシン (60mg/m²)とアクチノマイシン D を使用する標準アーム 106 例。5 年全生存率は 77%対 63% (p<0.05) でドキソルビシンの dose-intensity が高い治療 1 の方が有意に優れていた。(Burgert EO, et al: J Clin Oncol 8:1514-1524,1990.)

これらの結果を受けて、VDC 療法(ビンクリスチン 2mg/m², ドキソルビシン 75mg/m² [48 時間持続静注], シクロホスファミド 1200mg/m²)が標準治療と見なされるようになった。これを 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 相比較試験(転移例を含む全 398 例)において、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 例は心毒性, 1 例が出血であった。(Grier HE, et al.: New Engl J Med 348:694-701,2003.)

B. 横紋筋肉腫

Intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS)-I では、新規診断の横紋筋肉腫、術後病期 III と IV に対して、pulse VAC + 放射線照射にドキソルビシン (60mg/m² 一回投与を 8-10 週毎、計 4 回)の有無で比較試験を行い、ドキソルビシンを加える利益は有意には示されなかったものの、術後病期 IV の寛解持続期間および生存率で、それぞれ 19%対 41% (p=0.10)、14%対 25% (p=0.34)とドキソルビシン群で良い傾向が見られた。毒性はドキソルビシンを併用された 205 例で毒性死亡 7

例、対照となる VAC 療法群で 6 例であり、これらはいずれも白血球減少と感染症に起因していた。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。

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

IRS-II において、術後病期 III および IV に対して、VAC + 放射線照射群と VAC の一部でアクチノマイシン-D (0.015mg/kg/d × 5 日) をドキソルビシン (30mg/m²/d × 2 日) に変更した群での比較試験を行い、5 年の無病生存率および全生存率で有意差を認めなかった。ドキソルビシンを使用した群 285 例における毒性は以下の通り。毒性死亡 11 例 (感染症 9、白質脳症 1、脊髄脳幹の脱髄 1)、生命を脅かす重篤な有害事象は 67 例、心毒性は 26 例 (8%) に認め、軽症 11 例、中等症 5 例、重症 5 例であった。

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

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 VAdC-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。

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

中間リスク (3 年無増悪生存率 65%程度) の横紋筋肉腫 30 例に対して、上記のユーイング肉腫の治療と同様の VDC-IE の交代療法 (ドキソルビシン 75mg/m² を 2 日間 [18 時間 × 2] かけて投与) を施行し、85% の 3 年無増悪生存率を達成した。発熱性好中球減少は VDC 療法 191 コース中 67 回、血尿は全 403 コース中 14 回 (うち 10 例は膀胱・前立腺原発) 経験された。1 例が心駆出率低下のために最後の 2 コースのドキソルビシンを投与できなかったが、薬物投与を必要とする心毒性は発生していない。

(Arndt CAS, et al: Eur J Cancer 34:1224-1229,1998.)

C. 神経芽腫

高リスク神経芽腫小児 189 人に対して初期化学療法としてドキソルビシン 30mg/m²(day2) とシスプラチン 60mg/m²(day0)、エトポシド 100mg/m²(day2, 5)、シクロホスファミド 1,000mg/m²(day3,4) 及びイホスファミド 2.5g/m² (day0-3) 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割り付ける無作為割付比較試験が行われた。大量化学療法 + 移植群で 3 年無病生存率は 34.4%、化学療法群で 22.4%

であった。治療関連毒性としては、初期化学療法中に敗血症が 17 例に認められた。地固め療法として化学療法を施行された群では、治療中に重篤な感染症および敗血症が各々 52%、28% に認められた。NCI-CTC の grade 3/4 の腎障害が化学療法群の 8%、大量化学療法群の 18% で認められた。治療関連死亡は化学療法群では 3% であった。(Matthay K, et al: New Engl J Med 341:1165-1173,1999.)

ステージ III の局所進行性患者に対する同じ治療の成績も報告されている。予後良好群で、4 年無病生存率は 100%、と良好であり、予後不良群でも 54% と良好な成績であった。

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

欧州でもほぼ同様の治療方針であり、転移性神経芽腫小児 99 人にエトポシド 100mg/m²(day2-5) とドキソルビシン 60mg/m²(day2), シクロホスファミド 300mg/m²(day1-5), ビンクリスチン 1.5mg/m², シスプラチン 40mg/m²(day1-5) の併用療法が行われた。地固め療法として骨髄破壊的大量化学療法と自家造血幹細胞移植が行われた。評価可能 72 人の 7 年の無増悪生存率は 29% であった。造血幹細胞移植を受けた患者 29 例中の毒性死亡は 4 名 (13%)、全てが造血幹細胞移植の間に発生した。1 例が治療第 270 日で原因不明の突然死を来した。

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

転移性の乳児神経芽腫に対して、初期化学療法としてドキソルビシン 30mg/m² と シスプラチン 60mg/m², エトポシド 100mg/m² × 2, シクロホスファミド 900mg/m² × 2 の併用療法 (CCG-3881 研究) あるいはドキソルビシン 10mg/m² × 3 とシスプラチン 40mg/m² × 3, イホスファミド 2.5g/m² × 4, エトポシド 125mg/m² × 4 の併用療法 (CCG-3891 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大量化学療法を行った。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。(Katzen HM, et al: J Clin Oncol 16: 2007-2017,1998.)

D. 網膜芽腫

1987 年から 2000 年までに経験した眼球外進展の網膜芽腫 83 例のケースシリーズの成績。1 期 (1987-1991; 43 例) はシスプラチン 90mg/m² (day 1)+teniposide 100mg/m² (day 3) とビンクリスチン 0.05mg/kg (day 1)+ドキソルビシン 2mg/kg (day 1)+シクロホスファミド 30 mg/kg (day 1) の交代療法を主とし、2 期 (1992-2000; 40 例) はシスプラチン 90mg/m² (day 1)+teniposide 100mg/m² (day 3) およびイホスファミド 1800mg/m² (days 1-5) + エトポシド 100mg/m² (days 1-5) の交代療法とした。5 年全生存率は 1 期が 55.1%、2 期が 59.4% で有意差はなかった。1 期では、治療後 7 年後と 9 年後に 2 例が骨肉腫、2 期では 1 例が骨髄性白血病を発症した。

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

1977 年から 1991 年の期間に一施設で経験した 33 例の眼窩内進展を来した網膜芽腫のケースシリーズの成績。時期により治療方針に違いがある。ビンクリスチン 1.5mg/m² (days 1 and 5)+ドキソルビシン 60mg/m² (day 5)+シクロホスファミド 300 mg/m² (days 1-5) からなる CAD0 療法とシスプラチン 100mg/m² (day 1)+teniposide 160mg/m² (day 3) の PE 療法の 3 週毎交互投与は 10 例に施行され、観察期間中央値 29 ヶ月で 5 例が生存中である。

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

1987 年から 1993 年までの期間、単施設で治療を行った 116 例の前向き研究。進行度別の治療

方針で、進行度 II (眼窩病変) に対しては、ピンクリスチン 0.05mg/kg (day 1)+ シクロホスファミド 40mg/kg (day 1) +ドキシソルピシン 0.67mg/kg (1 時間点滴静注: day 1-3)、進行度 III (中枢神経浸潤), IV (遠隔転移) に対してはこのレジメンとシスプラチン 3mg/kg (24 時間点滴静注: day 1)+エトポシド (3.3mg/kg days 1-3) を 3 週間毎に交互投与。進行度別生存率は、観察期間中央値 39 ヶ月で進行度 I 97%, II 85%, III 0%, IV 50%。毒性により化学療法が中断される事はなかった。好中球減少性発熱が 18 エピソード、ドキシソルピシンの静脈外漏出が 1 例、出血性膀胱炎と、カテーテル感染が 1 例ずつ認められた。

(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

全病期の肝芽腫 154 例に対してシスプラチン 80mg/m² 24 時間持続点滴+ドキシソルピシン 60mg/m² 48 時間持続点滴を 4 コース施行の後、手術を実施しさらに 2 コース同療法を実施した。154 例中 138 例が手術まで到達し、113 例 (82%) が PR に達した。待期的手術を実施した 115 例のうちで、106 例が腫瘍を全摘出できた。5 年全生存率 75%, 無病生存率 66%であった。38 例が死亡し、内訳は腫瘍死 25 例 (66%)、化学療法毒性 3 例、手術 7 例 (うち 2 例は術中の心停止、1 例は出血、1 例は静脈閉塞性疾患) であった。他の 3 例は、それぞれ先天性代謝異常、診断後 17 ヶ月時のウイルス感染による肝不全、治療 4 年後の緑膿菌敗血症、であった。

(Pritchard J, et al. J Clin Oncol 18:3819,2000.)

21 歳未満の全病期の肝腫瘍 242 例が登録されたが、適格症例 228 例のうち、182 例が肝芽腫、46 例が肝細胞癌であった。9 例は組織学的予後良好群のステージ I のため、ドキシソルピシン 20mg iv x3 日間を 4 コース行われて治療終了。残りの患者が術前 4 コースの化学療法に関して割付を行われ、92 例がレジメン A (5-FU 600mg/m², ピンクリスチン 1.5mg/m², シスプラチン 90mg/m²)、83 例がレジメン B (シスプラチン 90mg/m²+ドキシソルピシン 80mg/m²を 96 時間持続点滴静注) に割り付けられた。5 年無病生存率および全生存率は、57%対 69%および 69%対 72% (p=0.09) で有意さを認めなかったが、4 年後の進行率はレジメン A の方が有意に高かった (39%対 23%, p=0.02)。一方、毒性は好中球減少 75%、血小板減少 46%、貧血 32%、口内炎 23%、心毒性 7%は、いずれもレジメン B の方が高度で、統計学的に有意であった。

(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

米国ウィルムス腫瘍研究 (NWTs) -2。登録 755 例中、適格例 513 例を無作為割付。グループ I (腎限局で完全切除できた例) の患者 188 名は手術後放射線治療なしで全員がアクチノマイシン D とピンクリスチンの治療 (VA 療法) を受け、その後、VA 療法 6 ヶ月、または 15 ヶ月のアームに割り付けられた。2 年無病生存率は 88%で両群に差はなかった。グループ II (腎外浸潤あり完全切除)、III (腹部限局で完全切除不能)、IV (遠隔転移) の患者は手術後に放射線治療を受け、その後 VA 群とドキシソルピシン 60mg/m²を含む AVA 群に割り付けられた。2 年無病生存率は 62%対 77% (p<0.004) で、グループ II-IV の患者にはドキシソルピシンの投与が推奨される。毒性として、ドキシソルピシンを使用した AVA 群では骨髄抑制が著明 (グループ II-IV の 140 名において、白血球<1000 が 17.1%、血小板<50,000 が 7.6%、ヘモグロビン<8 が 30.9%) であったが、他の毒性に差

はなかった。心毒性のための死亡が1名で4歳、グループIVで胸部に放射線治療を受け、ドキソルビシン総投与量 330mg/m² の治療を受けていた。また、放射線照射を受けた325名の患者のうち、20名(6%)が肝腫大と肝機能障害を来した。513名のうち10名が感染症により死亡した。

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

米国 NWTs-3 の結果。ドキソルビシンに関連する事項のみ解説する。ステージIIの予後良好な組織型(favorable histology:FH)の患者は、2x2のデザインによって、手術後に放射線治療20Gyの群と放射線治療なしの群に割り付けられ、その後VA群とAVA群に割り付けられる(VA放射線なし70例、VA放射線あり71例、AVA放射線なし68例、AVA放射線あり71例)。ステージIIIのFHの患者は、手術後に放射線治療20Gyの群と、10Gyの群に割り付けられ、その後VA群とAVA群に割り付けられる(VA放射線10Gy69例、VA放射線20Gy66例、AVA放射線10Gy73例、AVA放射線20Gy72例)。4年無再発生存率は、VA放射線なし87.4%、VA放射線あり90.1%、AVA放射線なし87.9%、AVA放射線あり86.9%で、ステージIII VA放射線10Gy71.4%、VA放射線20Gy76.8%、AVA放射線10Gy82.0%、AVA放射線20Gy85.9%であった。無再発生存割合についてステージIIとIIIを合わせて解析、またはステージIIのみで解析してもサブグループに差は認めなかったが、ステージIIIのみで比較すると、VA群対AVA群の比例ハザードモデルによる再発のリスク比が1.6(p=0.04)であった。腹腔内再発はAVA群134例中4例、VA群141例中11例、とドキソルビシン使用群で少ない傾向にあった。ステージIII患者の腹腔内再発の11例中7例は10GyでVA群の患者であった。このことから、ステージIII患者に関しては、ドキソルビシンを加える事によって腹部への放射線照射を20Gyから10Gyへ減量できる事が示唆された。ステージII-IVのAVA群339例における重症毒性の出現は、血液毒性(初回コース)94例、肺毒性41例、心毒性45例、肝毒性40例であった。

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

欧州国際小児がん研究グループ(SIOP)における大規模臨床試験の報告。全登録症例数は509例。Stage IINIとstage IIIに対する初期治療を、アクチノマイシンD 15µg/kg x 3日、ピンクリスチン 1.5mg/m² x 1日毎週を4週間のレジメン(INTVCR)の群と、ピンクリスチン 1.5mg/m² x 1日毎週を4週連続(以後4週毎)塩酸ドキソルビシン50mg/m² x 1日、3週毎のレジメン(ADRIA)の群とに無作為割付。2年無病生存率はINTVCR群で49%、ADRIA群で74%。ドキソルビシンの投与を推奨。全登録例のうち10例が非腫瘍死。

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

全登録症例数1687例のうち、高リスクに分類されるStage IIIもしくはIVのfavorable histology (FH)とstage IからIVのanaplastic histology に対して、ドキソルビシン 20 mg/m² x 3日の13週毎をピンクリスチン 1.5mg/m² x 1日毎週、アクチノマイシン D 15µg/kg x 5日と併用(レジメンDD; 標準群284例)。ドキソルビシン 45 mg/m² x 1日(時期によって30mg/m²)をピンクリスチン 1.5mg/m² x 1日毎週(時期によって2.0 mg/m²)、アクチノマイシン D 45µg/kg x 1日6週毎と併用(レジメンDD-4A; 試験群290例)。2年無再発生存率は標準群90.0%、試験群87.3%で同等であった。レジメンDDとレジメンDD4Aの重症毒性の割合を比較するとヘモグロビン値94.7 vs 89.1%、好中球74.0 vs 61.6%、血小板31.7 vs 24.0%、肝毒性1.5 vs 3.4%であった。試験群のレジメンDD-4A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。

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

米国 NWTs1,2 および 3 に登録された腎原発明細胞肉腫 120 例についての解析。ビンクリスチンとアクチノマイシン D で治療された群 8 例が 6 年無再発生存率 25.0%に対して、上記 2 剤にドキソルビシンを加えたレジメンで治療された 58 例は 63.5% (p=0.09) であった。

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

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、ドキソルビシンは、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。ドキソルビシンは、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、ドキソルビシン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ドキソルビシン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、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ドキソルビシンの使用量等から、小児固形癌に対する効能・効果及び用法・用量を設定した。ドキソルビシンを含み、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・用量のドキソルビシンと、小児がん専門医師が妥当であると考えられる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、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。

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、ドキソルビシンが小児悪性固形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

文献検索システム「JMEDIPlus」において、小児悪性固形腫瘍に対するドキソルビシンを含む併用療法に関して、代表的な疾患名とドキソルビシンというキーワードで検索を行い、さらに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原著論文、学会発表、使用状況と成績を示す総説の三種類に絞って以下に挙げた。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)

横山良平ほか 小児がん 37:497-501:2001 阿部哲士ほか 整形外科 48:499-504:1997
村上 裕ほか 耳鼻と臨床 41:896-901:1995 前田 剛ほか 日整外誌 69:845:1995 (抄録)
Ozaki Tほか Hiroshima J Med Sci 42:89-96:1993
家原知子ほか Med J Kyoto Second Red Cross Hosp 24:13-18:2003
程塚 明ほか 小児の脳神経 26:385-389:2001

(B. 横紋筋肉腫)

北 雅史ほか 日泌尿誌 94:696-700:2003 小森和彦ほか 泌尿器科紀要 49:349-352:2003
井口広義ほか 癌の臨床 49:49-53:2003 鈴木康弘ほか 日大腸肛門病会誌 54:403-409:2001
笠原勝幸ほか 京大医療短大紀要 22:1-10:2003
奥村昌央ほか 泌尿器科紀要 44:611-614:1998 多和昭雄ほか 日児誌 98:1206-1211:1994
島袋誠守ほか 癌と化学療法 20:657-660:1993 宮島雄二ほか 小児科臨床 45:1135-1139:1992
西田 篤ほか 泌尿器科紀要 36:1089-1092:1990 石田也寸志ほか 日児誌 94:1201-1206:1990
清水興一ほか 小児がん 26:99-100:1989 河原 優ほか 泌尿器科紀要 35:1801-1805:1989
岡本英一ほか 臨床泌尿器科 42:913-916:1988 石田也寸志ほか 小児科臨床 40:2341-2346:1987

(C. 神経芽腫)

北内誉敬ほか 泌尿器科紀要 48:71-73:2002 吉岡秀人ほか 小児科診療 64:1597-1600:2001
市野みどりほか 日泌尿会誌 92:632-635:2001 林 富 ほか 日小外誌 30:924-929:1994
浮山越史ほか 小児がん 28:348-352:1991 Hiyoshi Yほか Kurume Med J 31:1-6:1984

(D. 網膜芽腫)

初川嘉一ほか 眼科臨床医報 95:62-65:2001

(E. 肝芽腫)

浅桐公男ほか 小児がん 40:236-239:2003 藤野寿典ほか 小児がん 40:214-218:2003
草深竹志ほか 小児外科 35:622-627:2003 藤村純也ほか 小児外科 35:615-621:2003

田尻達郎ほか	小児外科	35:575-578:2003	渡辺健一郎ほか	小児外科	35:569-574:2003
大沼直美ほか	小児外科	35:517-521:2003	西村真一郎ほか	小児がん	39:171-176:2002
上田幹子ほか	小児がん	39:159-164:2002	八木啓子ほか	小児がん	39:31-36:2002
永田俊人ほか	小児がん	36:57-61:1999	山本隆行ほか	小児外科	26:909-912:1994
坂口千晃ほか	小児科臨床	45:1873-1878:1992	広田貴久ほか	小児がん	28:428-430:1991
荻野教幸ほか	小児外科	23:1039-1044	寺田克 ほか	小児がん	27:132-139:1990
Ogita S ほか	Jpn J Surg	17:21-27:1987			
(F. 腎芽腫その他の腎腫瘍)					
篠原 剛ほか	小児外科	34:1416-1420:2002	設楽利二ほか	小児がん	38:56-59:2001
大竹伸明ほか	日泌尿会誌	86:1298-1301:1995	鷲尾節子ほか	小児がん	28:59-61:1991
比嘉エリザベットほか	小児科臨床	45:1275-1278:1992			
西角 淳ほか	小児がん	24:354-357:1988	木村敬文ほか	小児科臨床	42:115-120:1989
河村英治ほか	大阪労災病院医学雑誌	7:66-77:1983			

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、本剤に特徴的である心毒性も5-10%程度の患者に出現しているが、1患者に対する総投与量を最大500mg/m²に限定することにより、ある程度回避しうるものと期待できる。ただし、この心毒性は若年患者にはより高頻度に出現するというデータがある (Cortes EP, et al. Cancer Chemother Rep 1975;6:215-25, Pratt CB, et al. Cancer Treat Rep 1978;62:1381-5) ため、特に乳児患者においては総投与量をさらに減じて考慮するべきであると考えられる。また、胸部や腹部に放射線治療を受けた患者も心毒性のリスクが高いため、同様の考慮が必要である。

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小児悪性腫瘍に対するがん化学療法を熟知している専門的な小児腫瘍専門医師が使用する、もしくは専門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、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。

一部、絶対症例数の少ない網膜芽腫や肝芽腫に関しては、本剤を含む併用化学療法が標準治療であると科学的に証明できるだけの臨床試験が行われていたとは言いきれないものの、そのような疾患においても組織型や進行度によっては十分な利益をもたらすことは客観的なデータとして十分に示されていると判断される。

ドキシソルピシン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、用量および用法の幅を設定した。少なくともドキシソルピシンに関して、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、小児がんの専門医師の判断により、適切な用量変更が必要である。

用法・用量の上では、現状では認められていない24時間の持続点滴静注を導入する必要があるが、これは同用量であれば、現状の静注および短時間の点滴静注よりも心毒性の発生率を低く抑える事ができると考えられるため、科学的に妥当な用法拡大であると考えられる (Legha SS, et al. Ann Intern Med 1982;96:133-139, Lum BL, et al. Drug Intell Clin Pharm 1985;19:259-264)。

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、致死性疾患である小児悪性固形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、小児悪性固形腫瘍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。