

IV. 研究成果の刊行物・別刷

A multidisciplinary treatment strategy that includes high-dose chemotherapy for metastatic retinoblastoma without CNS involvement

H Matsubara¹, A Makimoto¹, T Higa¹, H Kawamoto¹, S Sakiyama¹, A Hosono¹, J Takayama¹, Y Takaue², S Murayama³, M Sumi³, A Kaneko⁴ and M Ohira¹

¹Pediatric Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ²Hematopoietic Stem Cell Transplantation Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; ³Radiation Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan; and ⁴Ophthalmology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Summary:

The prognosis of patients with metastatic retinoblastoma is poor with conventional chemotherapy and radiation. Since retinoblastoma is highly chemosensitive, dose-escalation of chemotherapeutic agents with stem cell support should be promising. We report our experience with high-dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cell transplantation (SCT) in patients with metastatic retinoblastoma. Five patients with metastatic retinoblastoma underwent HDC with autologous SCT following conventional chemotherapy and local radiation therapy. Stem cells (bone marrow in four and peripheral blood stem cells in one) were collected after marrow involvement was cleared. Melphalan was a key drug in all patients, and was administered in combination with other agents such as cisplatin, cyclophosphamide, carboplatin or thiopeta. Three patients are currently alive disease-free at 113, 107 and 38 months, respectively, from the time of SCT. They had no central nervous system (CNS) involvement. The two patients who died of disease had CNS involvement. No long-term sequelae of HDC have been noted. Our treatment strategy using HDC appears to be effective for treating metastatic retinoblastoma without CNS involvement.

Bone Marrow Transplantation (2005) 35, 763–766.
doi:10.1038/sj.bmt.1704882

Published online 7 March 2005

Keywords: retinoblastoma; metastasis; high-dose chemotherapy; autologous stem cell transplantation; melphalan

Retinoblastoma, the most common ocular malignancy in childhood, develops in infants, and the incidence is one in 160 000–20 000 births in Japan.¹ Many therapeutic modalities have been employed, and retinoblastoma has become

one of the curable pediatric solid tumors. Nevertheless, the prognosis of extraocular retinoblastoma with metastasis to bone/bone marrow (BM) or the central nervous system (CNS) remains very poor.² Such high-risk populations include involvement of the cut end of the optic nerve, extrascleral spread into the orbit, lymphatic or hematogenous dissemination, CNS involvement and trilateral retinoblastoma. The overall occurrence of extraocular retinoblastoma was 4.8% of all patients at an institution.³ Since retinoblastoma is highly chemosensitive, a treatment strategy that includes the dose-escalation of chemotherapeutic agents and stem cell support should be promising. We treated five patients with metastatic retinoblastoma using high-dose chemotherapy (HDC) followed by autologous stem cell transplantation (SCT), and three patients are currently alive and disease-free. Although our experience is very limited, our experience suggests the feasibility of a prospective study.

Patients and methods

Five patients received HDC for extraocular retinoblastoma between March 1986 and November 2000 at the National Cancer Center Hospital of Japan (NCCH), and the data reported reflect the last patient contact as of January 2004. All patients originally were treated with radiation therapy and/or enucleation for intraocular disease at NCCH. The clinical characteristics of the patients are described in Table 1. After completion of the initial series of local ophthalmic therapies in NCCH, four of the five patients developed metastatic recurrence, as reported elsewhere.^{4–6} Only one patient had BM metastasis at the initial diagnosis. Staging studies included computed tomography and magnetic resonance imaging of orbits and brain, histopathologic evaluation of BM aspiration and cytologic examination of cerebrospinal fluid (CSF). All patients were classified as having stage III/IV disease by the grading system of Grabowski and Abramson.⁷ After the diagnosis of metastatic diseases was established, all patients were treated with conventional chemotherapy with or without radiotherapy and surgical enucleation (Table 2). Systemic chemotherapy included courses of vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin with or without cisplatin alternating with cisplatin and cyclophosphamide, or

Correspondence: Dr H Matsubara, Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku 606-8507, Kyoto, Japan; E-mail: matsu-ncc@umin.ac.jp
Received 4 February 2004; accepted 15 December 2004
Published online 7 March 2005

Table 1 Patients characteristics

UPN	Sex	Age at diagnosis	Involvement	Metastases at diagnosis	Treatment	Metastases after therapy
1	F	3 months	Bilateral	None	Right: 50.7 Gy radiation Left: enucleation	Brain (optic chiasm), spinal cord (L1)
2	M	10 months	Bilateral	None	Right: 49.4 Gy radiation Left: enucleation	Brain (ethmoid and sphenoid sinus), bilateral cervical LNs
3	F	41 months	Left	None	Left: 46 Gy radiation + HIT	Right temporal bone, marrow (70%)
4	F	16 months	Right	Marrow	Right: enucleation + 6 Gy radiation + chemotherapy	
5	F	18 months	Right	None	Right: 46 Gy radiation + enucleation + HIT + PC + CTT + IVI	Right orbit, marrow (50%)

UPN = unique patient number; HIT = heat-inducing thermotherapy; PC = photocoagulation; CTT = chemothermotherapy; IVI = intravitreal injection.

Table 2 Therapy and outcome

UPN	Cx. after Mets	Rx. after Mets	SCT from relapse (mos)	Conditioning (mg/m ²)	Stem cell source	Result	Meta. after SCT (mos)	Sequelae
1	VCR/CY/ADR × 2 CY/CDDP × 1	Spine 40 Gy, cranium 25 Gy + boost 15 Gy	5	CDDP 90, CY 120 mg/kg, L-PAM180	BM	DOD	Spinal cord at Th12-L1 level (24 mos)	NE
2	VCR/CY/ADR × 3 CDDP/ETO × 2	Cranium 40 Gy + boost 20 Gy, spine 21 Gy, cervical LNs 40 Gy	5	CDDP 90, CY 120 mg/kg, L-PAM180	BM	DOD	Rt. cervical LN (4 mos)	NE
3	VCR/CY/ADR × 4 CDDP/ETO × 2	Focal site 40 Gy	7	L-PAM 180, VP-16 800, CBDCA 1600	BM	NED (113+)	None	None
4	VCR/CY/ADR × 3 CDDP/ETO × 3	—	6	L-PAM 180, VP-16 800, CBDCA 1600	BM	NED (107+)	None	None
5	VCR/CY/ADR/ CDDP × 3 CBP/ ETO × 4	—	7	L-PAM 160, CY 120 mg/kg, TEPA 500	PBSC	NED (38+)	None	None

SCT = stem cell transplantation; BM = bone marrow; CNS = central nervous system; LN = lymph node; NED = no evidence of disease; DOD = dead of disease; NE = not evaluable; VCR/CY/ADR = vincristine 1.5 mg/m²/day × 1, cyclophosphamide 600 or 800 mg/m²/day × 2, doxorubicin 40 mg/m²/day × 1; CDDP/CY = cisplatin 90 mg/m²/day × 1, cyclophosphamide 1200 mg/m²/day × 1; CDDP/ETO = cisplatin 20 mg/m²/day × 5, etoposide 100 mg/m²/day × 5; VCR/CY/ADR/CDDP = vincristine 1.5 mg/m²/day × 1, cyclophosphamide 1200 mg/m²/day × 1, doxorubicin 40 mg/m²/day × 1, cisplatin 18 mg/m²/day × 5; CBP/ETO = carboplatin 120 mg/m²/day × 5, etoposide 100 mg/m²/day × 5; L-PAM = melphalan; VP-16 = etoposide; CBDCA = carboplatin; TEPA = thiotepa.

cisplatin and etoposide, or carboplatin and etoposide. After complete response of tumor involvement in the BM, autologous BM cells were collected from four patients, autologous blood stem cells from one patient, respectively. The nonpurged stem cells were cryopreserved. All patients also received one to five intrathecal injections of methotrexate at a variable dose of 5–12.5 mg/dose, concomitant with systemic chemotherapy. Radiation therapy was given in four patients to sites that had harbored bulky disease at early stage after the diagnosis of metastasis. All patients were prepared for HDC with SCT after achieving complete remission, which was evaluated by imaging studies, BM aspiration and/or CSF examination. We harvested BM cells or peripheral blood stem cells, if a BM aspirate had no tumor cells on morphologic analysis before harvesting. We did not apply minimum residual disease (MRD) studies on BM cells or peripheral blood stem cells. Conditioning regimens for all patients contained melphalan 180 mg/m² as a key drug. Concomitant agents were cisplatin 90 mg/m² and cyclophosphamide 120 mg/kg (case 1, 2), etoposide 800 mg/m² and carboplatin 1600 mg/m² (case 3, 4), or

thiotepa 500 mg/m² and cyclophosphamide 120 mg/kg (case 5). The collected BM cells (1.0–1.7 × 10⁸ total nucleated cells/kg) or peripheral blood stem cells (4.7 × 10⁶ CD34+ cells/kg), which were unmanipulated, were infused approximately 24 h after completion of the conditioning chemotherapy. Granulocyte-colony stimulating factor was administered intravenously once daily from day +5 or +7, and was continued until engraftment of neutrophils was established (case 3–5).

Results

Engraftment

Engraftment of neutrophils, defined as the first of two consecutive days of an absolute neutrophil count of at least 0.5 × 10⁹/l, occurred 18, 26, 10, 14 and 11 days, respectively, after stem cell rescue. Platelet engraftment, defined as the first of 2 consecutive days of an absolute platelet count of at least 50 × 10⁹/l sustained without transfusion, occurred 67, 32, 11, 51 and 16 days, respectively, after stem cell rescue.

Toxicities

All patients developed severe mucositis with oropharyngeal pain (WHO grade 3) after SCT. Only one patient had elevated transaminase levels greater than five times normal (case 5). All patients developed febrile neutropenia without a detectable pathogen, which subsided within 7 days by antibiotic treatment. No other acute toxicities associated with SCT were observed.

Patient survival

All three patients without CNS metastasis are alive disease-free at 113, 107 and 38 months, respectively, from the time of SCT (case 3–5). They are alive without complications, except for orbital growth retardation because of local irradiation and surgical enucleation. Two patients died of recurrent diseases 4 and 48 months, respectively, after SCT (case 1, 2). There was no second malignancy in this series.

Discussion

The prognosis of patients with metastatic retinoblastoma is poor with conventional chemotherapy and radiation therapy.^{2,8} Honavar *et al*⁹ have shown that postenucleation adjuvant therapy is safe and effective in significantly reducing the occurrence of metastasis in patients with retinoblastoma manifesting high-risk histopathologic characteristics.⁹ Several centers have used conventional-dose chemotherapy and radiation therapy for hematogenously spread extraocular disease. Despite some reports of long-term event-free survival,^{7,10} the bulk of the evidence suggests that the prognosis remains poor with such an approach.¹¹

A limited number of studies and case reports have suggested that HDC with autologous stem cell rescue might be beneficial for patients with metastatic retinoblastoma (Table 3).^{12–20} Namouni *et al*¹⁴ conducted a study of HDC consisting of carboplatin, etoposide and cyclophosphamide (CARBOPEC) followed by autologous SCT in 25 patients, including 12 patients with distant metastases. Among eight children with bone and BM metastases, five survived

between 11 and 70 months disease free, while three patients with CNS metastases relapsed in the CNS after HDC and died. Thus, the CARBOPEC regimen appeared to be effective only for patients with bone and/or BM involvement of retinoblastoma. Dunkel *et al*¹⁶ reported four retinoblastoma patients with orbit and BM metastases who underwent HDC consisting of carboplatin and thiotepa with or without etoposide. All patients survived event-free for 46–80 months after the diagnosis of metastatic disease. They concluded that this treatment strategy is effective for metastatic retinoblastoma without CNS involvement. Rodriguez-Galindo *et al*¹⁹ reported four retinoblastoma patients with bone and BM metastases, treated by intensive systemic therapy. Although they did not mention an effectiveness of HDC, they concluded that the use of intensive multimodal approach in patients with metastatic retinoblastoma without CNS involvement could achieve long-term survival.

The important component in HDC is the alkylating agents, which have favorable toxicity profile. There are some reports that thiotepa is effective for high-risk retinoblastoma and other malignancies.^{16,19,21,22} As it penetrates well into the brain, as demonstrated by similar drug levels in CSF and in serum after intravenous injection bolus use, we should consider the high-dose thiotepa in the attempts of HDC in disseminated retinoblastoma, particularly with CNS involvement. However, we used not thiotepa but melphalan for HDC. High-dose melphalan and SCT have been used to treat neuroblastoma, rhabdomyosarcoma and Ewing's sarcoma in children.^{23–26} In addition, Inomata and Kaneko²⁷ suggested that retinoblastoma was most sensitive to melphalan based on a colony assay on double agar layers. Kaneko treated six patients with intraocular retinoblastoma that recurred after irradiation therapy by injecting 40 mg/m² of melphalan into the ipsilateral intracarotid artery, and by applying ocular hyperthermia (45°C, 1 h).⁵ Two patients were cured (no recurrence for more than 10 years) with a single treatment procedure while preserving adequate visual function. Based on their observation, we selected melphalan as a key drug for HDC. We should consider that not only thiotepa but also melphalan is an effective agent of HDC for retinoblastoma. As other agents, busulfan and nitrosurea drugs

Table 3 High-dose chemotherapy for retinoblastoma

Author (year)	n	Marrow involvement (+/-)	Bone Metastasis (+/-)	CNS Metastasis (+/-)	High-dose chemotherapy	Result
Namouni <i>et al</i> (1997) ¹⁴	12	1/11	7/5	4/8	CARBOPEC	6 alive
Dunkel <i>et al</i> (2000) ¹⁶	4	3/1	4/0	0/4	CTE 3, TC 1	4 alive
Kremens <i>et al</i> (2003) ¹⁹	5	4/1	2/3	0/5	CTE 4, BCyE 1	5 alive*
Rodriguez-Galindo <i>et al</i> (2003) ²⁰	4	4/0	4/0	0/4	CE 1, BuCyM 1, CyE 1, CyTopo 1	2 alive
Jubran <i>et al.</i> (2004) ³	4	1/3	2/0	1 ^b /3	CTE	2 alive
Our cases	5	2/3	2/3	2/3	CDDP-CyM 2, MEC 2, TCyM 1	3 alive

*One alive after relapse.

^bPineal.

CARBOPEC = carboplatin + etoposide + cyclophosphamide; CTE = carboplatine + thiotepa + etoposide; TC = thiotepa + carboplatin; BcyE = busulfan + cyclophosphamide + etoposide; CE = carboplatin + etoposide; BuCyM = busulfan + cyclophosphamide + melphalan; CyE = cyclophosphamide + etoposide; CyTopo = cyclophosphamide + topotecan; CDDP-CyM = cisplatin + cyclophosphamide + melphalan; MEC = melphalan + etoposide + carboplatin; TCyM = thiotepa + cyclophosphamide + melphalan; DOD = dead of disease.

(nimustine, ranimustine), which are effective because of their capacity to cross the blood-brain barrier, have been used for retinoblastoma.^{28,29}

We conclude that our treatment strategy that includes high-dose melphalan with autologous SCT and local irradiation is effective in patients with metastatic retinoblastoma without involvement of the CNS, although a wide variation in the HDC regimen made it difficult to judge the objective safety and efficacy of autologous SCT. A safer and more effective modality is required to better control CNS involvement. The possible risk of late sequelae secondary to additive toxicity by HDC and cranial radiation should be critically evaluated. Since metastatic retinoblastoma is a rare disease, a larger cooperative study is needed to clarify the safety and efficacy of this HDC strategy.

Acknowledgements

This research was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Health, Labor and Welfare.

References

- 1 Sugano K, Yoshida T, Izumi H *et al*. Outpatient clinic for genetic counseling and gene testing of retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 2004; **9**: 25-30.
- 2 Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D *et al*. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J Clin Oncol* 1995; **13**: 902-909.
- 3 Jubran RF, Erdreich-Epstein A, Butturini A *et al*. Approaches to treatment for extraocular retinoblastoma: Children's Hospital Los Angeles experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; **26**: 31-34.
- 4 Kaneko A. Japanese contributions to ocular oncology. *Int J Clin Oncol* 1999; **4**: 321-326.
- 5 Higa T, Makimoto A, Matsubara H *et al*. Successful preservation of eye ball by application of multidisciplinary local ophthalmic treatments (LOT) for unilateral retinoblastoma. *ASCO* 2001 (abstract no. 1493).
- 6 Makimoto A. Results of treatment of retinoblastoma that has infiltrated the optic nerve, is recurrent, or has metastasized outside the eyeball. *Int J Clin Oncol* 2004; **9**: 7-12.
- 7 Grabowski EF, Abramson DH. Intraocular and extraocular retinoblastoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 1987; **1**: 721-735.
- 8 Donaldson SS, Egbert PR, Newsham I *et al*. Retinoblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th edn. Lippincott-Raven: Philadelphia, 2002, pp 825-846.
- 9 Honavar SG, Singh AD, Shields CL *et al*. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002; **120**: 923-931.
- 10 Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V *et al*. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. The experience of a single institution with 33 patients. *Cancer* 1994; **74**: 722-732.
- 11 Schvartzman E, Chantada G, Fandino A *et al*. Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 1532-1536.
- 12 Saleh RA, Gross S, Cassano W, Gee A. Metastatic retinoblastoma successfully treated with immunomagnetic purged autologous bone marrow transplantation. *Cancer* 1988; **62**: 2301-2303.
- 13 Saarinen UM, Sariola H, Hovi L. Recurrent disseminated retinoblastoma treated by high-dose chemotherapy, total body irradiation, and autologous bone marrow rescue. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; **13**: 315-319.
- 14 Namouni F, Doz F, Tanguy ML *et al*. High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by a haematopoietic stem cell rescue in patients with high-risk retinoblastoma: a SFOP and SFGM study. *Eur J Cancer* 1997; **33**: 2368-2375.
- 15 Yamane S, Shirai C, Arimoto A *et al*. Disseminated retinoblastoma successfully treated with myeloablative chemotherapy - implication for molecular detection of minimal residual disease. *Bone Marrow Transplant* 1999; **23**: 971-974.
- 16 Dunkel IJ, Aledo A, Kernan NA *et al*. Successful treatment of metastatic retinoblastoma. *Cancer* 2000; **89**: 2117-2121.
- 17 Hertzberg H, Kremens B, Velten I *et al*. Recurrent disseminated retinoblastoma in a 7-year-old girl treated successfully by high-dose chemotherapy and CD34-selected autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; **27**: 653-655.
- 18 Yamashita N, Nishiuchi R, Oda M *et al*. Molecular detection of metastatic retinoblastoma cells by reverse transcription polymerase reaction for interphotoreceptor retinoid-binding protein mRNA. *Cancer* 2001; **91**: 1568-1573.
- 19 Kremens B, Wieland R, Reinhard H *et al*. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; **31**: 281-284.
- 20 Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG *et al*. Treatment of metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology* 2003; **110**: 1237-1240.
- 21 Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV *et al*. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 7-16.
- 22 Cheng T, Forsyth P, Chaudhry A *et al*. High-dose thiotepa, busulfan, cyclophosphamide and ASCT without whole-brain radiotherapy for poor prognosis primary CNS lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2003; **31**: 679-685.
- 23 Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC *et al*. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-*cis*-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; **14**: 1165-1173.
- 24 Carli M, Colombatti R, Oberlin O *et al*. High-dose melphalan with autologous stem-cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2796-2803.
- 25 Matsubara H, Makimoto A, Higa T *et al*. Possible benefits of high-dose chemotherapy as intensive consolidation in patients with high-risk rhabdomyosarcoma who achieve complete remission with conventional chemotherapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; **20**: 201-210.
- 26 Kushner BH, Meyers PA. How effective is dose-intensive/myeloablative therapy against Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone marrow? The Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 870-880.
- 27 Inomata M, Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. *Jpn J Cancer Res* 1987; **78**: 858-868.
- 28 Ishii E, Matsuzaki A, Ohnishi Y *et al*. Successful treatment with ranimustine and carboplatin for recurrent intraocular retinoblastoma with vitreous seeding. *Am J Clin Oncol* 1996; **19**: 562-565.
- 29 White L. Chemotherapy for retinoblastoma: where do we go from here? *Ophthalmic Paediatr Genet* 1991; **12**: 115-130.



臨床腫瘍学の現状と展望



V. がん薬物療法の実際

9. 小児癌

Makimoto Atsushi
牧本 敦*

*国立がんセンター中央病院第二領域外来部小児科

●●●●
●はじめに

小児の悪性腫瘍(以下、小児がん)は、体の深部から発生する「肉腫」が多く、体の表面(上皮)から発生する成人の「癌」と違い、抗がん剤を用いた化学療法に高感受性である。ところが、これらの抗がん剤を単剤で使用すると、当初は効果を認めるもののいずれ再発し、疾患を治癒させるに至らない。このため、小児がんに対する薬物治療開発は、併用療法を基本として行われてきた。

小児固形腫瘍に対する標準的な化学療法は、表1に示すとおり、アルキル化剤(シクロホスファミド、イホスファミド)、抗腫瘍抗生物質(アントラサイクリン系、アクチノマイシンD)、ビンカアルカロイド(ビンクリスチン)、プラチナ製剤(シスプラチン、カルボプラチン)およびトポイソメラーゼ阻害剤(エトポシド)で、ほとんどすべてがカバーされる。組織学的に分類された癌種ごとに治療開発が行われてきたため、疾患を治癒させるために最適であることが確認されている第一選択薬は、癌種によって多少の相違がある。

一方、再燃・再発を来した後の薬剤は、腫瘍の薬剤耐性を勘案して初回治療で用いていない薬剤を使用し、それらが奏効する傾向にある。このような背景から、厳密には癌種による抗がん剤感受性の相違は不明瞭で、同一癌種をもつ患者間でも薬剤耐性の個体差が大きく、もともと個体差のある薬剤耐性を回避するために併用療法が発達した、と考えた方がよい。なお、小児固形

腫瘍に対しては、腫瘍局所に対する手術や放射線療法を併用して集学的治療を行うことが重要であり、通常は抗がん剤のみで疾患を治癒させることはできない(図1)。

一方、小児白血病や悪性リンパ腫など、造血器腫瘍に対しては、特殊な場合を除いて手術や放射線療法を使用することはない。造血器腫瘍に対する標準的な化学療法は、国や臨床研究グループによる治療開発の歴史の違いから、多少のバリエーションがあるが、一般的に使用される薬剤とその治療戦略は決まっている。さらに、抗がん剤の特殊な使用方法として、造血幹細胞移植の前処置として用いる大量化学療法(メルファランなど)や、中枢神経白血病に対する髄腔内注射(メトトレキサートなど)など、用量や用法に多くのバリエーションがある。抗がん剤による小児がんの治療は、これらの治療法を熟知した専門家によってのみ、適正に使用され得るものであることに留意されたい。

●●●●
●小児固形腫瘍に対する薬物療法

前章で述べたように、小児固形腫瘍に対しては、化学療法、手術、放射線療法を併用した集学的アプローチが必須である。治療開発の歴史をたどると、化学療法の位置づけとして次の2通りに区別される。まず、根治療法の手術が存在し、完全切除症例においても局所または遠隔の再発が観察されることから、術後化学療法(adjutant化学療法)が発達した。次いで、一次的に切除できない腫瘍や遠隔転移のある腫瘍に対して、手術を行う前に化学療法を行って完全摘出をしやすく

表1 主な小児悪性固形腫瘍に対する第一選択および第二選択の抗がん剤

		神経芽腫	RMS	ESFT	骨肉腫	他の骨軟部肉腫	Wilms腫瘍	肝芽腫	網膜芽腫
ビンカアルカロイド	ビンクリスチン	◎	◎	◎		○	◎	◎	◎
アルキル化剤	シクロホスファミド	◎	◎	◎	○	○	○		◎
	イホスファミド	○	○	◎	◎	◎	○	◎	○
抗生物質	アドリアマイシン	◎	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎
	アクチノマイシンD		◎	◎			◎		
プラチナ製剤	シスプラチン	◎	○	○	◎	○	○	◎	○
	カルボプラチン	○	○	○		○	○		◎
トポイソメラーゼ阻害剤	エトポシド	◎	○	◎	○	○	○		◎

RMS：横紋筋肉腫，ESFT：ユーイング肉腫ファミリー腫瘍。

◎：第一選択薬として教科書に記載，○：第二選択薬として日常的に使用。

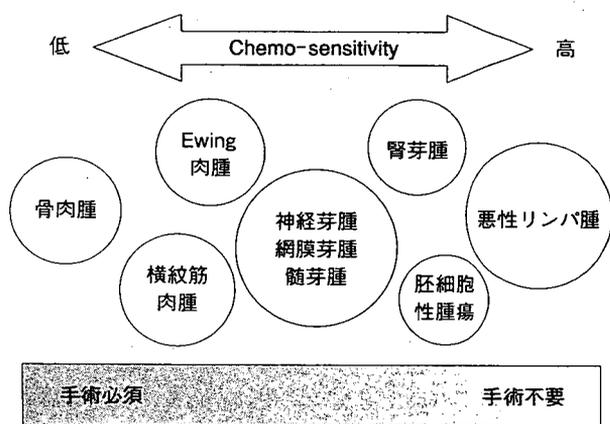


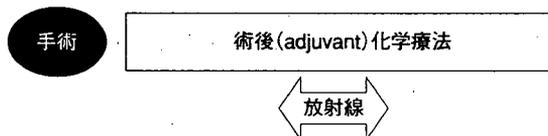
図1 小児悪性固形腫瘍の化学療法感受性

小児固形腫瘍に対しては、腫瘍局所に対する手術や放射線療法を併用して集学的治療を行うことが重要であり、通常は抗がん剤のみで疾患を治療させることはできない。

する、または寛解へ持ち込むという目的で、術前化学療法(neoadjuvant化学療法)が発達した。小児がん領域では、同一疾患においてadjuvantとneoadjuvantのレジメンを変えることは例外的であるため、単に同一レジメンの繰り返しの中で、手術や放射線療法の時期が違うだけ、という考えの方が理解しやすい(図2)。

まず、一期手術を行ってからadjuvant化学療法で治療を行う癌腫の代表として、腎芽腫が挙げられる。腎芽腫の治療開発は全体として治療軽減の方向にあるため、治療前における正確なステージ分類が求められ、この意味で一期手術の重要性が高い^{1,2)}。神経芽腫と腎芽腫はともに1歳未満に好発年齢をもち、発生部位も類似することから、過去には同様のadjuvant戦略が

Group I および II



Group III および IV

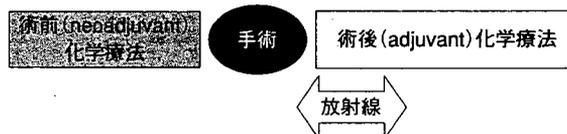


図2 横紋筋肉腫の術後グループ分類と治療方針

同一疾患においてadjuvantとneoadjuvantのレジメンを変えることは例外的であるため、同一レジメンの繰り返しの中で、手術や放射線療法の時期が違うだけ、と考えた方が理解しやすい。横紋筋肉腫では、術後グループ分類によっておのずと治療方針が決定し、それぞれの試験治療の評価対象集団が規定される。

とられたが³⁾、1980年代にプラチナ製剤が開発されるとともに、特に神経芽腫においてneoadjuvant化学療法が重視されるようになってきた^{4,5)}。横紋筋肉腫もadjuvant化学療法を基本とする腫瘍であるが、身体のあらゆる部位から発生し得る腫瘍のため、部位によっても手術の切除可能性が異なる。このため、疾患特異的な治療戦略を単純に論じることはできないが、Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)では、初回手術の切除度合いに基づく「術後グループ分類」を提唱し、これに基づいた治療戦略決定を行っている^{6,7)}。

骨肉腫，ユーイング肉腫に至っては、手術が基本的

表2 小児悪性固形腫瘍に対する代表的な薬物療法レジメン

	レジメン名	使用薬剤	推奨治療期間 orコース数	文献
神経芽腫	New A1	VCR 1.5 mg/m ² (第1日) THP 40 mg/m ² (第1日) CDDP 90 mg/m ² over 120時間(第1～5日) CPA 1,200 mg/m ² (第1日)	6コース	13
RMS	VAC	VCR 1.5 mg/m ² iv(第1日) CPA 2,200 mg/m ² div(第1日) Act-D 0.015 mg/kgを緩徐に静注(第1～5日)	42週間	7
ESFT	VDC	VCR 1.5 mg/m ² iv(第1日) CPA 2,200 mg/m ² div(第1日) DXR 75 mg/m ² over 48時間(第1～2日)	5コース その後DOXを 除き全52週間	10
Wilms腫瘍	EE-4A	Act-D 0.045 mg/kg(体重30 kg未満)または1.35 mg/m ² (体重30 kg以上)静注(最大1回投与量2.3 mg)を3週ごとに投与 VCR 0.05 mg/kg(体重30 kg未満)または1.5 mg/m ² (体重30kg以上)静注, 週1回投与を併用	24週間	1
肝芽腫	PLADO	CDDP 80 mg/m ² over 24時間 DXR 60 mg/m ² over 48時間	6コース	11
網膜芽腫	VEC	ETP 5 mg/kg[3歳未満](第1～2日) CBDCA 18.6 mg/kg[3歳未満](第1日) VCR 0.05 mg/kg[3歳未満](第1日)	6コース	14

RMS: 横紋筋肉腫, ESFT: ユーイング肉腫ファミリー腫瘍.

VCR: ビンクリスチン, THP: ビラルビシン, CDDP: シスプラチン, CPA: シクロホスファミド, Act-D: アクチノマイシンド, DXR: ドキソルビシン, ETP: エトポシド, CBDCA: カルボプラチン.

な治療法であったために、当初はadjuvant化学療法が基本であったが⁸⁾、抗がん剤の併用による生存延長効果が示され、次いで切除可能性や患肢温存の可能性を高める目的で、neoadjuvant化学療法を先行させても長期生存率が劣らないことが明らかとなり、この治療戦略を選択することが多くなっている^{9,10)}。部位が異なる肝芽腫なども、50%以上が一期手術による切除不能例であるが、neoadjuvant化学療法により90%以上の例で完全切除が可能となるため、同様の治療戦略を選択する^{11,12)}。

代表的な小児固形腫瘍に用いられるレジメンについて、表2にまとめた。通常は3週間を1コースとして同じレジメンを繰り返すが、有望な薬剤が多数存在する場合に2種類のレジメンを交互に繰り返すこともある。また、ビンクリスチンの神経毒性やドキソルビシンの蓄積毒性などのため、治療後半に一部薬剤を省略して行うなどの細かな工夫がされているのが通常であり、表2の記載はあくまでレジメンの紹介であることに留意されたい。

小児固形腫瘍のほとんどは放射線感受性も高いため、

放射線治療も重要な治療モダリティの1つである。神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫などは、手術不能例であっても、適切な放射線治療を行うことで長期の局所コントロールを得ることが可能となる場合が多く、外科手術侵襲とのバランスを考慮して局所コントロールの戦略が決定されることが多い¹⁵⁾。また、成人の上皮性悪性腫瘍と異なり、腎芽腫の肺転移に対して行われる全肺照射など、転移巣に対する放射線照射も積極的に行われる傾向にある^{16,17)}。

●●●小児造血器腫瘍に対する薬物療法

小児急性リンパ性白血病(ALL)は、人類が初めて克服を可能とした悪性腫瘍である。この治療開発は、Farberらによる葉酸代謝拮抗剤の開発に始まり¹⁸⁾、現在は表3のような薬剤の組み合わせが用いられている¹⁹⁾。発症時には、骨髓内の大部分を白血病細胞が占めるような状態のため、骨髓毒性が少なく、かつリンパ球毒性が強力なステロイド剤、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼを中心に寛解導入療法を行って正常

細胞の回復を図った後、シクロホスファミド、シタラビンなどの骨髄毒性の強い薬剤を用いて、さらに深い寛解へ持ち込む。その後は、経口の6-メルカプトプリン、メトトレキサートを用いた維持療法を3年間継続する。

また、中枢神経白血病の予防目的で、メトトレキサートを中心とした抗がん剤の髄腔内注射を併用する。明らかな中枢神経浸潤に対しては、脳脊髄への放射線治療を行うことが主流である。

ALLは長年の治療データの蓄積によって、発症時の年齢と白血球数、および白血病細胞のもつ特異的な遺伝子異常の有無などによって、治療前にその再発リスクを予測するモデルが確立している²⁰⁾。高リスク白血病に対しては、この基本的な治療スキームの維持療法早期に再寛解導入療法、再強化療法を1~2回行うような治療強化が行われ、一定の成果を上げている^{21,22)}。

同じリンパ系腫瘍である悪性リンパ腫は、そのサブタイプによって治療方針が異なる。小児の場合、95%以上の例がいわゆるaggressive lymphomaであり、化学療法は必須である。リンパ芽球性リンパ腫に対しては、ALLとほぼ同じ化学療法を行う²³⁻²⁵⁾。びまん性大細胞性リンパ腫およびパーキットリンパ腫に対しては、シクロホスファミド、メトトレキサート、シタラビンを含む強力な化学療法を4~6コース行う^{26,27)}。退形成性大細胞性リンパ腫も同様の治療を行って効果を上げているが、若年者はALK陽性の予後が良いタイプが多いため、次第に治療軽減の方向にある^{28,29)}。

急性骨髄性白血病の治療成績は、世界的にみてもそれほど満足できるものではなく、治療戦略として成人のそれと変わるところはない。シタラビン、アントラサイクリン系薬剤、エトポシドを基軸にした化学療法を通常5~6コース行う³⁰⁻³²⁾。また、FAB分類のM0、M4~7、寛解導入不良、特定の染色体異常などの例については、第1寛解期でも積極的に同種骨髄移植を考慮する場合がある。基本的には成人の薬物療法と同様であるため、詳細は本特集の直江論文を参照されたい。

●●●大量化学療法と自家造血幹細胞移植

薬物療法に対する高感度腫瘍の代表である小児がんに対しては、早くからこの治療戦略が目ざされ、造血器腫瘍および固形腫瘍に対する医療実践として応用されてきた。造血器腫瘍に関しては1980年代の後半から経験が蓄積され、化学療法との比較試験も行われたが、結果的には生存利益が顕著ではなかったため³³⁻³⁶⁾、現

表3 小児急性リンパ性白血病に対する併用療法

治療のフェーズ	主に使用される薬剤
寛解導入療法	副腎皮質ステロイド、ビンクリスチン、L-アスパラギナーゼ
地固め療法	シクロホスファミド、シタラビン、6-メルカプトプリン
維持療法	6-メルカプトプリン、メトトレキサート

高リスク群に対しては、寛解導入療法としてアントラサイクリン系薬剤も使用される。

在では再発および不応性の悪性リンパ腫に対する治療オプションにすぎない³⁷⁾。固形腫瘍に関しては、比較試験での優越性が証明されているのは神経芽腫のみであるが³⁵⁾、ほとんどすべての癌腫に対して報告があり、限られた難治性症例に対して有効性を示唆するデータも多い³⁸⁻⁴¹⁾。

●●●同種造血幹細胞移植

純粋な意味での薬物療法ではないため、本稿では割愛するが、特に造血器腫瘍の再発例の救済のためには、依然、特効薬的な位置づけである。雑多な疾患を対象とし、かつ移植ソースやHLAの一致度といったドナー側の要因によって効果やリスクが変化することから、臨床試験による評価が極めて困難な治療モダリティである。この分野でも臨床試験に基づく治療開発の重要性が叫ばれており、国内でもいくつかの試みがなされている。

●●●おわりに

これらの抗がん剤併用療法と適切な局所療法を併用し、至適な集学的治療を行った場合には、固形腫瘍と造血器腫瘍を合わせて、米国では小児がん患者の75%以上が長期生存を獲得するといわれている。しかしながら、長期生存を前提とした強力な多剤併用化学療法を行うがゆえに、癌種を問わず重篤な有害事象が必発といってもよい頻度で発生しているため、経験の浅い医師による安易な医療実践は避けなければならない。しかしながら、がん薬物療法の専門家である臨床腫瘍医の皆様へ、本稿を通して小児がんに対する薬物療法の理解を深めていただき、より効果的で安全な治療開発への足がかりとしていただければ、存外の喜びである。



献

- 1) Pritchard-Jones, K. and Pritchard, J. : Success of clinical trials in childhood Wilms' tumour around the world. *Lancet* **364** : 1468-1470, 2004
- 2) D'Angio, G. J., Breslow, N., Beckwith, J. B. et al. : Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* **64** : 349-360, 1989
- 3) Hayes, F. A., Green, A., Hustu, H. O. et al. : Surgicopathologic staging of neuroblastoma : prognostic significance of regional lymph node metastases. *J. Pediatr.* **102** : 59-62, 1983
- 4) Kaneko, M., Tsuchida, Y., Mugishima, H. et al. : Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **24** : 613-621, 2002
- 5) Matthay, K. K., Villablanca, J. G., Seeger, R. C. et al. : Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N. Engl. J. Med.* **341** : 1165-1173, 1999
- 6) Crist, W., Gehan, E. A., Ragab, A. H. et al. : The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J. Clin. Oncol.* **13** : 610-630, 1995
- 7) Crist, W. M., Anderson, J. R., Meza, J. L. et al. : Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV : results for patients with nonmetastatic disease. *J. Clin. Oncol.* **19** : 3091-3102, 2001
- 8) Link, M. P., Goorin, A. M., Miser, A. W. et al. : The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N. Engl. J. Med.* **314** : 1600-1606, 1986
- 9) Goorin, A. M., Schwartzentruber, D. J., Devidas, M. et al. : Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma : Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J. Clin. Oncol.* **21** : 1574-1580, 2003
- 10) Grier, H. E., Krailo, M. D., Tarbell, N. J. et al. : Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N. Engl. J. Med.* **348** : 694-701, 2003
- 11) Pritchard, J., Brown, J., Shafford, E. et al. : Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma : a successful approach : results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J. Clin. Oncol.* **18** : 3819-3828, 2000
- 12) Ortega, J. A., Douglass, E. C., Feusner, J. H. et al. : Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma : a report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* **18** : 2665-2675, 2000
- 13) 金子道夫, 平井みさ子 : 固形腫瘍の新しい治療—神経芽腫の治療. *小児科診療* **67** : 583-589, 2004
- 14) Shields, C. L., Shields, J. A., Needle, M. et al. : Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* **104** : 2101-2111, 1997
- 15) Breneman, J. C. and Weiner, E. S. : Issues in the local control of rhabdomyosarcoma. *Med. Pediatr. Oncol.* **35** : 104-109, 2000
- 16) de Kraker, J., Lemerle, J., Voute, P. A. et al. : Wilms' tumor with pulmonary metastases at diagnosis : the significance of primary chemotherapy. International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. *J. Clin. Oncol.* **8** : 1187-1190, 1990
- 17) Breneman, J. C., Lyden, E., Pappo, A. S. et al. : Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma—a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J. Clin. Oncol.* **21** : 78-84, 2003
- 18) Farber, S., Diamond, L. K., Mercer, R. D. et al. : Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl glutamic acid (aminopterin). *N. Engl. J. Med.* **238** : 787-793, 1948
- 19) Pui, C. H., Relling, M. V. and Downing, J. R. : Acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* **350** : 1535-1548, 2004
- 20) Smith, M., Arthur, D., Carrol, A. J. et al. : Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **14** : 18-24, 1994
- 21) Tubergen, D. G., Gilchrist, G. S., O'Brien, R. T. et al. : Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features : a Children's Cancer Group phase III trial. *J. Clin. Oncol.* **11** : 527-537, 1993
- 22) Lange, B. J., Bostrom, B. C., Cherlow, J. M. et al. : Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia : a report from the Children's Cancer Group. *Blood* **99** : 825-833, 2002
- 23) Anderson, J. R., Jenkin, R. D., Wilson, J. F. et al. : Long-term follow up of patients treated with COMP or LSA2-L2 therapy for childhood NHL : a report of CCG-551 from the Children's Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* **11** : 1024-1032, 1993
- 24) Reiter, A., Schrappe, M., Ludwig, W. D. et al. : Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma : a BFM Group report. *Blood* **95** : 416-421, 2000
- 25) Neth, O., Seidemann, K., Jansen, P. et al. : Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence : clinical features, treatment, and results in trials NHL-BFM 86 and 90. *Med. Pediatr. Oncol.* **35** : 20-27, 2000
- 26) Woessmann, W., Seidemann, K., Mann, G. et al. : The

- impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms : a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* **105** : 948-958, 2005
- 27) Patte, C., Auperin, A., Michon, J. et al. : The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol : highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* **97** : 3370-3379, 2001
- 28) Stein, H., Foss, H. D., Durkop, H. et al. : CD30⁺ anaplastic large cell lymphoma : a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood* **96** : 3681-3695, 2000
- 29) Seidemann, K., Tiemann, M., Schrappe, M. et al. : Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma : a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* **97** : 3699-3706, 2001
- 30) Webb, D. K., Harrison, G., Stevens, R. F. et al. : Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* **98** : 1714-1720, 2001
- 31) 気賀沢寿人, 月本一郎, 堀越泰雄ほか : 急性骨髄性白血病. 小児血液・腫瘍疾患治療プロトコル集(月本一郎編), pp. 80-121, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2003
- 32) Ravindranath, Y. : Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myeloid leukemia. *Curr. Opin. Oncol.* **15** : 23-35, 2003
- 33) Takaue, Y., Watanabe, A., Murakami, T. et al. : High-dose chemotherapy and blood stem cell autografts for children with first relapsed acute lymphoblastic leukemia : a pilot study of the Children's Cancer and Leukemia Study Group of Japan (CCLSG). *Med. Pediatr. Oncol.* **23** : 20-25, 1994
- 34) Feig, S. A., Harris, R. E. and Sather, H. N. : Bone marrow transplantation versus chemotherapy for maintenance of second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia : a study of the Children's Cancer Group (CCG-1884). *Med. Pediatr. Oncol.* **29** : 534-540, 1997
- 35) Stevens, R. F., Hann, I. M., Wheatley, K. et al. : Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia : results of the United Kingdom Medical Research Council's 10th AML trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br. J. Haematol.* **101** : 130-140, 1998
- 36) Woods, W. G., Neudorf, S., Gold, S. et al. : A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* **97** : 56-62, 2001
- 37) Sandlund, J. T., Bowman, L., Heslop, H. E. et al. : Intensive chemotherapy with hematopoietic stem-cell support for children with recurrent or refractory NHL. *Cytotherapy* **4** : 253-258, 2002
- 38) Burdach, S., van Kaick, B., Laws, H. J. et al. : Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup study EICESS. Stem-Cell Transplant Programs at Düsseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria. *Ann. Oncol.* **11** : 1451-1462, 2000
- 39) Campbell, A. D., Cohn, S. L., Reynolds, M. et al. : Treatment of relapsed Wilms' tumor with high-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue : the experience at Children's Memorial Hospital. *J. Clin. Oncol.* **22** : 2885-2890, 2004
- 40) Matsubara, H., Makimoto, A., Higa, T. et al. : Possible benefits of high-dose chemotherapy as intensive consolidation in patients with high-risk rhabdomyosarcoma who achieve complete remission with conventional chemotherapy. *Pediatr. Hematol. Oncol.* **20** : 201-210, 2003
- 41) Matsubara, H., Makimoto, A., Higa, T. et al. : A multidisciplinary treatment strategy that includes high-dose chemotherapy for metastatic retinoblastoma without CNS involvement. *Bone Marrow Transplant.* **35** : 763-766, 2005

Pediatric Cancer

Atsushi Makimoto*

*Division of Pediatric Oncology, National Cancer Center Hospital

Chemotherapy plays a markedly important role in pediatric oncology. No matter what the disease is, it would be highly chemo-sensitive as well as radio-sensitive. Therefore, optimal combination modalities allowed us to raise the outcome up to 75% of 5 year survival in pediatric oncology. Pediatric oncologists should completely understand the power and the limitation of each chemotherapeutic agent in order to use them in useful combination regimens. Compared to adult regi-

mens, they are often highly toxic with more than 90% incidence of life-threatening adverse events. This tendency is more apparent in high-dose chemotherapy with stem cell support or allogeneic stem cell transplant which is applied to refractory or relapsed disease. Pediatric oncologists always try balancing such risk with the efficacy of treatment such as good long-term survival rate of pediatric cancer patients. A pediatric oncologist has to work not only as a planner of chemotherapy, but also as a conductor of the orchestra, which includes surgeons and radiation oncologists, in order to organize multidisciplinary treatment strategy. In this review, the author indicates the treatment overview of pediatric solid tumors and hematological malignancies emphasizing the difference from that of adult cancers.

厚生労働省 「抗がん剤併用療法に関する 検討会」

第2回 小児がん

国立がんセンター中央病院小児科医長 牧本 敦
 日本大学医学部附属板橋病院小児科 陳 基明
 国立病院機構九州がんセンター小児科部医長 永利 義久

わが国において薬事法によってすでに承認されている医療用医薬品について、承認されている効能・効果あるいは用量・用法以外で使用されている場合を「適応外使用(off-label use)」と呼ぶ。薬事法上の適応取得は、前臨床試験や治験の実施、およびその結果に基づいて製薬企業が行う「企業申請主義」であるため、治験等の治療開発コストを回収して利益をあげることができないような希少疾患に対しては、企業イメージの向上につながると企業が判断できるような例外でない限り、治験を含む治療開発が行われることはなかった。この問題が解決されることなく最も大きな形で残ったのが小児医療の領域であるといっても過言ではなく、小児医療に必要な薬剤の約70%は適応外使用である、とのデータもある。

小児がんは、大きく血液腫瘍と固形腫瘍に分けることができ、前者は成人の血液内科領域で行われる治療開発の恩恵を受けることができたため、それほど大きな問題になることはなかった。一方、小児の固形腫瘍は、体の深部から発生する「肉腫」が多く、体の表面(上皮)から発生する成人の「がん」と違い、抗腫瘍剤を用いた化学療法に高感受性であり、適切な化学療法と手術や放射線療法による局所治療を組み合わせることによって、先進国では全小児がん患者の80%近くが長期生存を得るに至っている。この点、成人のがんとは全く異なるがん種であり、異なる治療開発が必要であったにもかかわらず、最近まで小児がんに特化し

た治験や臨床試験が行われることはなく、治療開発においては孤兒的な状況であった。

標準的な化学療法は、表1に示す通り、アルキル化剤(シクロホスファミド、イホスファミド)、抗腫瘍抗生物質(アントラサイクリン系、アクチノマイシンD)、ピンカアルカロイド(ピンクリスチン)、プラチナ製剤(シスプラチン、カルボプラチン)およびトポソメラーゼ阻害剤(エトポシド)で、ほとんどすべてがカバーされる。組織学的に分類されたがん種ごとに治療開発が行われてきたため、疾患を治癒させるために最適であることが確認されている第1選択薬はがん種によって多少の相違があるものの、再発腫瘍に対する第2選択として初回治療で用いていない薬剤を使用しても奏効することが稀ではなく、上述の良好な長期生存を得るために、抗がん剤の選択肢を広げることが急務であった。しかしながら、小児固形腫瘍において、抗がん剤併用療法に関する検討会以前に、実際に薬事法上の効能の承認が得られていたものは表1の*印のもののみであり、小児がんの専門家は以下に述べるようなさまざまな問題を抱えつつ、日々の治療を行っていたのが現状である。

表1から明らかなように、*印の薬剤のみを使用して小児固形腫瘍を治癒させるのは不可能である。そのため、小児がん領域では標準治療の施行のために適応外使用はやむをえない、との考えでエビデンスに基づいた医療実践を行ってきた。この状況は小児がんの専門家の間では周知のことであったため、実際の月々の診療報酬請求で問題が起こることは少なかったが、厚生労働省や地方自治体から特定共同指導等の監査が行われた場合には適応外薬剤は100%医療施設からの「持ち出し」となり、さらに「法律違反」とのレッテルを貼られることも稀ではなかった。また、実際に報告されてはいないが、仮に適応外使用において予期されぬ事故などが生じた場合は、医師が法的責任を追及されることは必至であった。さらに、治療開発のために臨床試験を推進しようとしても、基本的な薬剤が適応外使用である現状では「倫理性の確保」が不可能であり、米国の標準治療を追試するような最も問題の少ないと考えられる臨床試験ですら、施設倫理委員会の

表1 主な小児悪性固形腫瘍に対する第1選択および第2選択の抗がん剤

	ビンクリスチン	アルキル化剤		抗生物質		プラチナ製剤		トポイソメラーゼ阻害剤
	ビンクリスチン	シクロホスファミド	イホスファミド	アドリアマイシン	アクチノマイシンD	シスプラチン	カルボプラチン	エトポシド
神経芽腫	◎*	◎*	○	◎		◎*	○	◎
RMS	◎*	◎*	○	○	◎	○	○	○
ESFT	◎*	◎*	◎	◎	◎	○	○	◎
骨肉腫	*	○	◎	◎		◎		○
Wilms 腫瘍	◎*	○	○	◎	◎*	○	○	○
肝芽腫	◎*		◎	◎		◎		
網膜芽腫	◎*	◎*	○	◎		○	◎	◎

RMS：横紋筋肉腫，ESFT：ユーイング肉腫ファミリー腫瘍
 ◎：第1選択薬として教科書に記載，○：第2選択薬として日常的に使用
 *：抗がん剤併用療法に関する検討会以前に効能のあったもの
 □：抗がん剤併用療法に関する検討会にて承認されたもの

承認が得られにくい状況であった。

著者らは、平成14年度厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究(主任研究者：牧本 敦)」において、小児固形腫瘍に対する臨床試験を推進する活動を開始した折にこのジレンマを経験し、適応外使用の早期解決に向けて平成11年2月1日付、研第4号、医薬審第104号、健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知(適応外通知)³⁾による適応拡大を目指した文献的エビデンス調査を行っていた。2003年11月に厚生労働省医政局と医薬食品局の両局長の諮問機関として「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」が設置されるに至り、同委員会ワーキンググループとして調査を継続できることとなった。その後は、すでに厚生労働省ホームページ等で公表されている通り、第1バッチとして、イホスファミド、エトポシド、ドキシソルピシン、第2バッチとして、アクチノマイシンD、カルボプラチン、シスプラチンの合計6つの報告書を提出し、それぞれ2004年5月21日と2005年1月21日の薬

事・食品衛生審議会医薬品第二部会で承認されるに至った(表2)。これらの報告書は厚生労働省のホームページで参照可能である。ワーキンググループの医師が、適応外使用問題の解決のために休日夜間の診療外時間を使って作成した珠玉のレポートであり、今後、抗がん剤以外の適応外使用問題の解決のためにも参考となる貴重なデータなので、ぜひ参照されたい⁴⁾。

表1および表2で確認できる通り、抗がん剤併用療法に関する検討委員会の功績によって、小児固形腫瘍に対するほとんどの標準治療が薬事法上の効能の範囲内で行えるようになった。これは小児がんの専門家が長年待ち望んだ状況であることには違いないが、同時に以下の事実を再度確認し、最適な抗がん剤使用を心がけるようにすべきである。小児がんに対する治療開発は、高い抗がん剤感受性に基づいた「最大限の効果・利益」を目指し、重篤な有害事象の発生をある程度許容した状況で行われてきた。骨髄抑制やそれに基づく感染症の発生などに対応してG-CSF製剤や抗生剤などの支持療法に習熟した医師が行うべきであることはもちろん、長期生存を期待できる腫瘍であるがゆ

表2 抗がん剤併用療法に関する検討会で承認された薬剤(小児がん)

	品目	効能	報告書承認通知
第1群	イホスファミド	小児悪性固形腫瘍	平成16年5月21日 医政発第0521006号 薬食発第0521001号
	エトポシド		
	ドキソルビシン		
第2群	シスプラチン	横紋筋肉腫・ユーイング肉腫 ファミリー腫瘍	平成17年1月21日 医政発第0121005号 薬食発第0121005号
	カルボプラチン		
	アクチノマイシンD		

えに、ドキソルビシンによる心毒性、エトポシドによる二次性悪性腫瘍、イホスファミドによる腎毒性など、晩期障害の管理にも十分に配慮する必要がある。この点で、小児がんの専門家が担う責任はますます重くなっており、現状をより安全で効果的な治療開発に臨むための第1段階と認識し、診療と研究を推進すべきことを再度強調したい。

文 献

1) 大西鐘壽：小児医療とオフラベル問題—小児科医が何

をしなければならないか—。小児内科 34：402-411, 2002

- 2) Bleyer WA：The U. S. pediatric cancer clinical trials programmes；international implications and the way forward. Eur J Cancer 33：1439-1447, 1997
- 3) 健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長：適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて、研第4号・医薬審第104号，平成11年2月1日(医薬品研究 30：188, 1999に掲載)
- 4) 「抗がん剤併用療法に関する報告書について」厚生労働省ホームページ<<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/05/s0521-5.html>>

小児科分野の抗がん剤併用療法への 適応拡大

牧本 敦^{*}、陳 基明^{**}、永利 義久^{3*}

MAKIMOTO Atsushi, CHIN Motoaki, NAGATOSHI Yoshihisa

* 国立がんセンター中央病院小児科医長

** 日本大学医学部附属板橋病院小児科

3* 国立病院機構九州がんセンター小児科部医長

適応外使用問題の背景

わが国において、薬事法によってすでに承認されている医療用医薬品について、承認されている効能・効果あるいは用法・用量以外で使用されている場合を「適応外使用 (off-label use)」とよぶ。薬事法上の適応取得は、前臨床試験や治験の実施およびその結果に基づいて製薬企業が行う「企業申請主義」であるため、治験等の治療開発コストを回収して利益をあげることができないような希少疾患に対しては、企業イメージの向上につながると企業が判断できるような例外でない限り、治験を含む治療開発が行われることはなかった。

一方で、主に欧米における臨床試験結果に基づく医学の進歩は目覚ましく、ある疾患で承認を得た薬剤が、他の適応外疾患にも有効であるというエビデンスは増加の一途をたどり、そのような疾患においてはジュネーブ宣言等に明記される医師の義務と医師法による処方権に則して、適応外使用をせざるをえないケースが増えていることはいうまでもない^{1), 2)}。

この適応外問題は、患者の治療選択における科学と倫理の問題のみならず、保険診療に基づく経済的な問題と表裏一体の関係にあり、これが問題の解決を複雑にしていた。1961年に国民皆保険制度が導入されて以降、わが国の医療では、薬事法

上の承認と保険の適用が厳密に1対1で対応しており、適応外使用をした際には査定によって保険償還が行われず、病院等の持ち出しとなる危険性があった。これに関しては、いわゆる「保険病名」(レセプト病名)による対応や、基金側の査定におけるケース・バイ・ケースの裁量によって、実際の患者治療において問題となることは少なかったが、厚生労働省・自治体による特定共同指導等の監査が入った場合には、厳密に薬事法上の適応の記載と照合され、適応外使用と判断された結果、病院側が薬剤費の返還を求められるという事例はまれではなかった。

また、治療開発としての治験・臨床試験の重要性がますます大きく認識されるようになりつつある昨今、薬事法上の承認をもたない効能・効果または用法・用量を用いて試験治療を行うことが倫理的に問題視されるばかりか、治験の併用薬剤として適応外薬剤が含まれる場合には治験の実施が不可能であり、すべての適応外薬剤を企業が購入して治験を行うケースもあった。この問題が解決されることなく最も大きな形で残ったのが小児医療の領域であるといっても過言ではなく、小児医療に必要な薬剤の約70%は適応外使用である、とのデータもある³⁾。

表 1 主な小児悪性固形腫瘍に対する第一選択および第二選択の抗がん剤

	ビンカアルカロイド	アルキル化剤		抗生物質		白金製剤		トポイソメラーゼ阻害剤
	ビンクリスチン	シクロホスファミド	イホスファミド	アドリアマイシン	アクチノマイシンD	シスプラチン	カルボプラチン	エトポシド
神経芽腫	◎*	◎*	◎	◎		◎*	◎	◎
RMS	◎*	◎*	◎	◎	◎	◎	◎	◎
ESFT	◎*	◎*	◎	◎	◎	◎	◎	◎
骨肉腫	*	◎	◎	◎		◎	◎	◎
Wilms腫瘍	◎*	◎	◎	◎	◎*	◎	◎	◎
肝芽腫	◎*		◎	◎		◎	◎	◎
網膜芽腫	◎*	◎*	◎	◎		◎	◎	◎

RMS：横紋筋肉腫，ESFT：ユーイング肉腫ファミリー腫瘍
 ◎：第一選択薬として教科書に記載，○：第二選択薬として日常的に使用
 *：抗がん剤併用療法に関する検討会以前に効能のあったもの
 ◎：抗がん剤併用療法に関する検討会にて承認されたもの

小児がん領域における適応外使用

小児がんは、大きく血液腫瘍と固形腫瘍に分けることができ、前者は成人の血液内科領域で行われる治療開発の恩恵を受けることができたため、それほど大きな問題になることはなかった。一方、小児の固形腫瘍は、体の深部から発生する「肉腫」が多く、体の表面（上皮）から発生する成人の「癌」と違い、抗腫瘍剤を用いた化学療法に高感受性であり、適切な化学療法と手術や放射線療法による局所治療を組み合わせることによって、先進国では全小児がん患者の80%近くが長期生存を得るに至っている⁴⁾。この点、成人のがんとはまったく異なるがん腫であり、異なる治療開発が必要であったにもかかわらず、最近まで小児がんに特化した治験や臨床試験が行われることはなく、治療開発においては孤兒的な状況であった。

標準的な化学療法は、表1に示すとおり、アルキル化剤（シクロホスファミド、イホスファミド）、抗腫瘍抗生物質（アントラサイクリン系、アクチノマイシンD）、ビンカアルカロイド（ビンクリ

スチン）、白金製剤（シスプラチン、カルボプラチン）およびトポイソメラーゼ阻害剤（エトポシド）で、ほとんどすべてがカバーされる。組織学的に分類されたがん種ごとに治療開発が行われてきたため、疾患を治癒させるために最適であることが確認されている第一選択薬はがん種によって多少の相違があるものの、再発腫瘍に対する第二選択として初回治療で用いていない薬剤を使用しても奏効することがまれではなく、前述の良好な長期生存を得るために、抗がん剤の選択肢を広げることが急務であった。しかしながら、小児固形腫瘍において、抗がん剤併用療法に関する検討会以前に、実際に薬事法上の効能の承認が得られていたものは表1の*印のみであり、小児がんの専門家は以下に述べるようなさまざまな問題を抱えつつ、日々の治療を行っていたのが現状である。

表1から明らかなように、*印の薬剤のみを使用して小児固形腫瘍を治癒させるのは不可能である。そのため、小児がん領域では標準治療の施行のために適応外使用はやむをえない、との考えでエビデンスに基づいた医療実践を行ってきた。この状況は小児がんの専門家の間では周知のことで

表2 適応外使用に関わる医療用医薬品の取り扱いについて

1. 学会要望書と医療上の必要性
 - 研究開発振興課から企業へ検討を要請
 - 企業が臨床試験の実施および「一部変更」申請を考慮
2. I) 外国承認と使用実績, 外国申請資料が入手可能 or
II) 外国承認と使用実績, 公表論文・総説の存在 or
III) 公的な研究事業の委託研究等による臨床試験成績の存在
医学薬学上公知であると認められる
 - 企業が審査管理課に承認の可否を相談
 - 企業が「一部変更」申請

あったため、前述のように月々の診療報酬請求で問題が起こることは少なかったが、厚生労働省や地方自治体から特定共同指導等の監査が行われた場合には、適応外薬剤は100%医療施設からの「持ち出し」となり、さらに「法律違反」とのレッテルを貼られることもまれではなかった。また、実際の報告はないが、仮に適応外使用において予期されぬ事故等が生じた場合は、医師が法的責任を追及されることは必至であった。さらに、治療開発のために臨床試験を推進しようとしても、基本的な薬剤が適応外使用である現状では「倫理性の確保」が不可能であり、米国の標準治療を追試するような最も問題の少ないと考えられる臨床試験ですら、施設倫理委員会の承認が得られにくい状況であった。

適応外使用問題の解決策

このような適応外使用問題の解決策としては、①企業主導治験の要請、②医師主導治験の実施、③1999年2月1日付の健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知（研第4号・医薬審第104号；いわゆる適応外通知）⁵⁾に基づく文献的エビデンス収集または臨床試験の実施——が

表3 抗がん剤併用療法に関する検討委員会「小児がん」報告書作成協力者

1. 厚生労働科学研究「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」班（牧本班）作業部会「適応拡大検討小委員会」
飯塚 進, 岡本康裕, 子川和宏, 崎山美知代, 七野浩之, 陳 基明, 富澤大輔, 永利義久, 細野亜古, 牧本 敦
2. 報告書レビュー協力者
中村秀文, 土田 尚

あげられる。このうち、適応外通知に関わる事項をまとめたものを表2に示す⁶⁾。この適応外通知に基づいて承認申請がなされ、承認された品目は2005年1月現在で45品目にのぼる⁷⁾。一方、治験・臨床試験に関わる部分は、わが国が欧米諸国に遅れをとっていた部分であるが、近年、多施設臨床試験グループ活動の活性化と医師主導治験の法制化によって、大きな変革が起こっている。治験・臨床試験に関しては、本特集で中村が詳述しているので参照されたい。

筆者らは、平成14年度厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究（主任研究者・牧本敦）」において、小児固形腫瘍に対する臨床試験を推進する活動を開始した折にこのジレンマを経験し、適応外使用の早期解決に向けて前述の適応外通知による適応拡大を目指した文献的エビデンス調査を独自に行っていた（表3）。しかしながら、学問的なエビデンス調査は可能であったものの、その調査結果をどのように取りまとめ、どのように行政に働きかけるか、という部分の戦略が乏しかった。

2003年11月、抗がん剤の適応外使用問題を現行制度下で早急に解決する目的で、厚生労働省医政局と医薬食品局の両局長の諮問機関として「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」が設置される

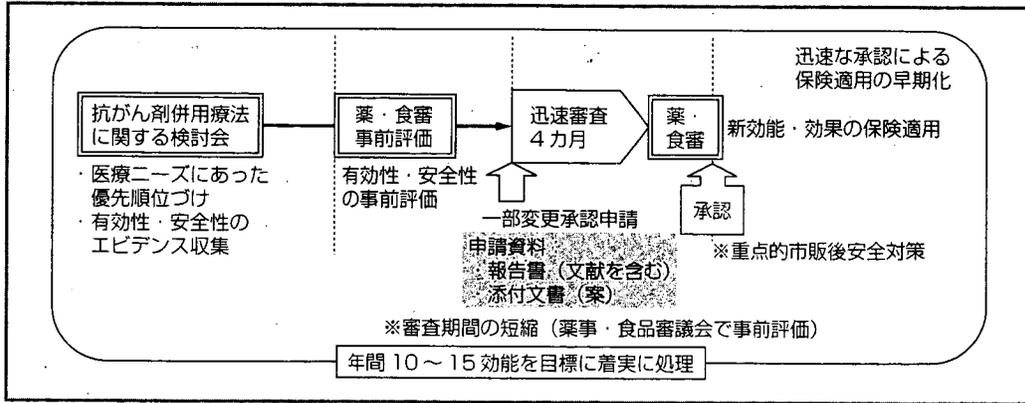


図1 抗がん剤併用療法に関する検討委員会による適応拡大スキーム（厚生労働省ホームページより）

に至り、行政主導で候補薬剤が選定され、報告書書式が設定されたことによって、医師が行うべき作業が具体的に示された。2004年1月に同委員会ワーキンググループが設立された際に、筆者もワーキンググループ委員に選出されたため、従来行ってきた調査の延長で、より具体的な作業として継続できることとなった。

抗がん剤併用療法に関する検討委員会の活動と成果

「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」で行った作業は、公表論文等の文献的エビデンスに基づいて承認申請を行う前述の適応外通知の手続きに類似するが、産官学を巻き込んだまったく異なる制度であり、①医師による報告書作成、②厚生労働省薬事食品衛生部会医薬品第二部会によるその報告書の事前評価、③事前承認を得た報告書を用いた製薬企業による承認申請、④医薬品医療機器総合機構による迅速審査——を含めた一大システムであった（図1）。各がん分野の実情に基づき、特定のがん腫に対する効能・効果が公表論文等の文献に基づいて医学・薬学上公知と見なされる薬剤を選定し、優先順位をつけて作業を行った。

この作業で、2004年11月29日付で乳がんの骨転移に対するパミドロン酸ナトリウム、2005年2月14日付で小児悪性固形腫瘍に対するドキソルビシン等、合計13報告書に基づく併用療法の承認を受けた。その後、2005年1月21日の薬事食品衛生部会医薬品第二部会の事前審査に5つの報告書を提出、部会の承認を得た後、その活動を終えた（図2）。

これらの報告書は厚生労働省のホームページで参照可能であるが、抗がん剤併用療法に関する検討委員会の下部機関であるワーキンググループの医師が、適応外使用問題の解決のために休日夜間の診療外時間を使って作成した珠玉のレポートであり、今後、抗がん剤以外の適応外使用問題の解決のためにも参考となる貴重なデータである⁹⁾。

小児がん分野では、第一パッチとして、イホスファミド、エトポシド、ドキソルビシン、第二パッチとして、アクチノマイシンD、カルボプラチン、シスプラチンの合計6つの報告書を提出し、それぞれ薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で承認されるに至った（表4）。これは、成人を含む全悪性腫瘍の領域から提出された全18報告書の3分の1を占めており、適応外使用問題に関する小児がん専門家の意識と意欲の高さを誇示してよい結果であると自負している。

小児がん分野において、このような大きな成果

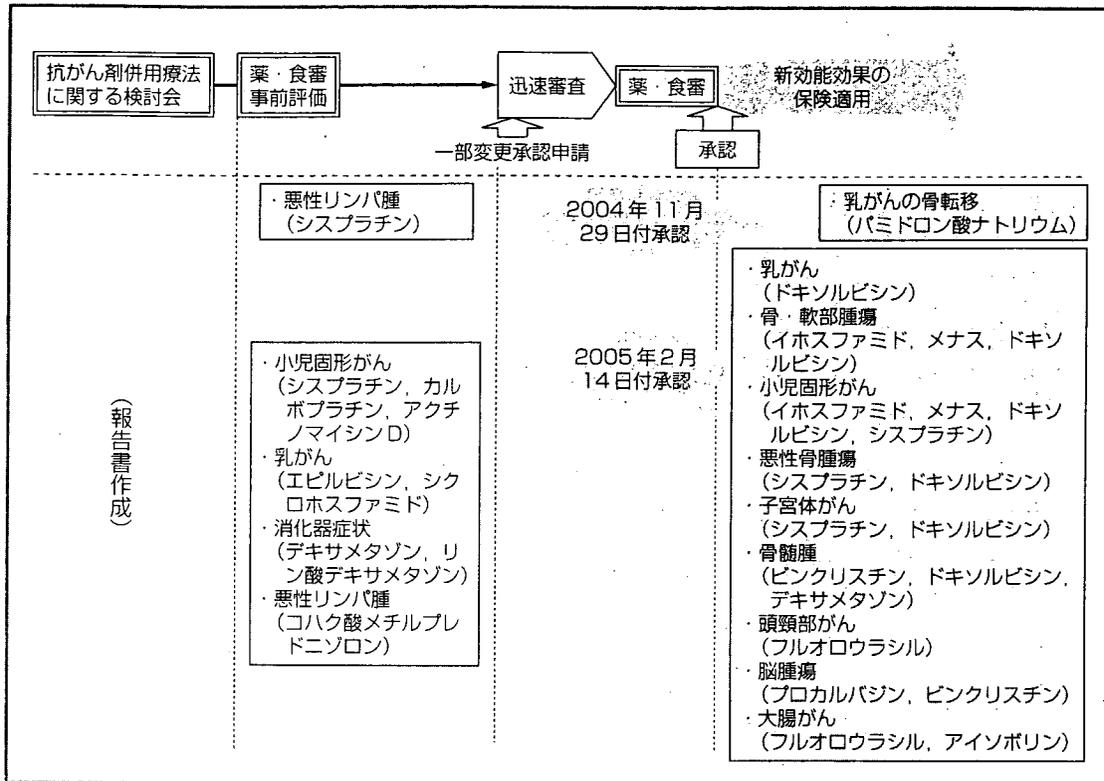


図2 抗がん剤併用療法の適応拡大スキーム進捗状況(2005年2月24日現在, 厚生労働省ホームページより)

表4 抗がん剤併用療法に関する検討会で承認された薬剤(小児がん)

	品目	効能	報告書承認・通知
第1群	イホスファミド	小児悪性固形腫瘍	2004年5月21日
	エトボシド		医政発第0521006号
	ドキソルピシン		薬食発第0521001号
第2群	シスプラチン	横紋筋肉腫・ユーイング肉腫ファミリー腫瘍	2005年1月21日
	カルボプラチン		医政発第0121005号
	アクチノマイシジンD		薬食発第0121005号

が得られた要因は以下の3つであると考えられる。①この問題の解決なしには標準治療すら行えないという厳しい状況があり, 必要性を強く認識していたこと, ②「抗がん剤併用療法に関する検討委員会」が設置された時点で, すでに班研究ベースのプロジェクト・チームが結成されており, 作業が迅速かつ効果的に進められたこと, ③薬剤の承認審査の知識をもった小児科医師の協力を得

られたこと——。ともあれ, 表1, 4で確認できるとおり, 抗がん剤併用療法に関する検討委員会の功績によって, 小児固形腫瘍に対するほとんどの標準治療が薬事法上の効能の範囲内で行えるようになった。これは, 小児がん患者の日常診療を行ううえでの基本要件の達成であると同時に, 治療開発のための臨床試験を推進するうえでの大きな進歩である。