

**用語解説**

● <sup>123</sup>I MIBG シンチグラフィ：神経芽腫の特異的診断法とされている神経芽腫は、カテコールアミンを産生する functional tumor である。<sup>123</sup>I metaiodo-benzylguanidine (MIBG) は、交感神経遮断薬である guanidine のアナログであり、ノルエピネフリン再摂取機構を介し、ノルエピネフリン貯蔵顆粒に取り込まれるとされている。

**1 治療戦略(図4)**

現在、一般的に行われている進行神経芽腫の治療戦略は、寛解導入療法としての化学療法 (neoadjuvant) を4~5コース行った後、局所療法として二期的手術および局所放射線療法を行い、その後強化した化学療法あるいは骨髄破壊的大量化学療法による地固め療法 (adjuvant) を行う。

導入化学療法による血液毒性は強いが、普通は血球減少により放射線治療を中断する必要はない。血球数に問題がある場合にも、放射線治療が完遂するまで、小児腫瘍医の判断を尊重すべきである。

**2 治療方法**

肉眼的標的体積 (GTV) は、手術前 (初診時) CT にて認められた原発巣およびリンパ節転移巣すべてを含む。

1回線量 1.8 Gy で、週5日間照射を原則とする。

導入化学療法後の遅延一期的切除 (delayed primary surgery) あるいは二期的手術が主流で、骨髄破壊的的化学療法が行われる現在、CCG-3891 (Children's Cancer Group) 研究では、シスプラチン 60 mg/m<sup>2</sup> (day1), ドキソルビシン 30 mg/m<sup>2</sup> (day3), エトポシド 100 mg/m<sup>2</sup> (day3~6), シクロホスファミド 1,000 mg/m<sup>2</sup> (day4, 5) の組み合わせによる寛解導入療法を28日ごとに5サイクルを行う方法により縮小した腫瘍巣をGTVとし、術後照射線量 20 Gy を採用している。骨転移部も化学療法にあわせての 20 Gy にて制御可能である<sup>2)</sup>。

この先行研究として、1985年に澤口が寛解導入療法 (JANB-85-A1) を世界に先駆けて開発し、シ

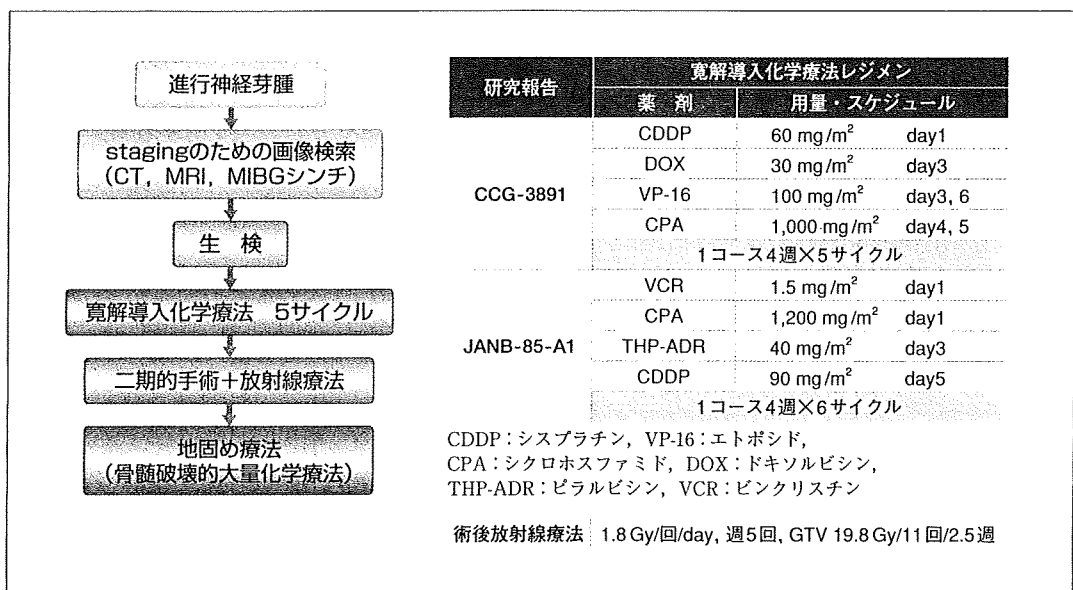


図4 進行神経芽腫の治療戦略

クロホスファミド $1,200\text{ mg/m}^2$ 、ピンクリスチン $1.5\text{ mg/m}^2$ 、ピラルビシン $40\text{ mg/m}^2$ 、シスプラチン $90\text{ mg/m}^2$ という寛解導入化学療法を28日ごとに6サイクル行うことにより、治療成績の向上が認められた<sup>3)</sup>(図4)。

### 3 大量化学療法と自家造血幹細胞移植

全身的な微小転移巣、特に骨・骨髄転移の根絶を期待して、すなわちtotal cell killとして大量化学療法を行うが、その際に造血幹細胞サルベージ療法としての造血幹細胞移植があり、自家移植と同種移植とがある。自家移植に用いる造血幹細胞は、骨髄あるいは末梢血幹細胞から採取している。同種移植においては、ドナー由来の免疫担当細胞がレシピエント体内に残存するがん細胞に対して免疫反応を起こす「同種免疫反応による抗腫瘍効果」も期待できる。

CCG-3891研究において、骨髄破壊的大量化学療法群と強化した非骨髄破壊的的化学療法群の比較が行われ、非骨髄破壊的的化学療法群の3年無イベント生存期間(event-free survival; EFS)が $22\pm 4\%$ であったのに対し、骨髄破壊的大量化学療法群では $34\pm 4\%$ と有意に優れていた<sup>2)</sup>。これらの結果より、後続の臨床研究では、進行神経芽腫において骨髄破壊的大量化学療法が地固め療法として採用されている。

#### 用語解説

●骨髄破壊的大量化学療法による地固め療法：導入化学療法などの従来の化学療法では、骨髄障害のために、がん細胞を根絶するまでの化学療法を強化できなかった。この骨髄障害を問題としない、total cell killを狙った地固め療法として、造血幹細胞移植を前提とした大量化学療法が開発された。

#### ●大量化学療法の代表的なレジメン

例1) チオテパ(TEPA)  $200\text{ mg/m}^2/\text{day}$  + メルファラン(L-PAM)  $70\text{ mg/m}^2/\text{day}$

例2) MEC療法

	1回量	総投与量
メルファラン(L-PAM)	$100\text{ mg/m}^2$	$200\text{ mg/m}^2$
エトポシド(VP-16)	$200\text{ mg/m}^2$	$800\text{ mg/m}^2$
カルボプラチン(CBDCA)	$400\text{ mg/m}^2$	$1,600\text{ mg/m}^2$

このほかには、シスプラチン+メルファラン+エトポシド、ブスルファン+メルファラン、メルファラン+エトポシド+カルボプラチン+ドキソルピシン、などがある。

### 4 副作用対策

骨発育障害は6~10 Gyで現れ20 Gyで明らかとなるため、照射野設定の際、なるべく骨端線を含まないようにする。

## 3. 横紋筋肉腫の治療

横紋筋肉腫は局所的に浸潤、進展する腫瘍であり、手術のみでは局所再発をきたしやすく、早期に遠隔転移を起こしやすい。米国Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)により、手術後の化学療法と放射線治療の有効性が示された。

横紋筋肉腫は、将来骨格筋を形成する胎児の中胚葉、または間葉組織に発生する腫瘍であるが、本来骨格筋のない部位からも発生するもので、年間60~80例発症している。発生部位により、予後

が分かる。予後良好部位は眼窩、頭頸部(傍髄膜を除く)、泌尿生殖器(膀胱、前立腺を除く)、胆道であり、予後不良部位は膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜、ほか(体幹、後腹膜、会陰・肛門周囲、胸腔内、消化管、胆道を除く肝臓)となっている。

組織分類による予後では、胎児型(embryonal type)、ぶどう状肉腫型(botryoid type)は予後良好であり、染色体転座によるPAX3/7-FKHRキメラ遺伝子をもつ胞巣型(alveolar type)は予後不良である。発生部位、腫瘍サイズなどを考慮したIRS-staging systemと、術後診断によるIRS-grouping systemを併せたIRSによる予後分析により、リスク分類が行われるようになった(表5, 6, 7)。

## 1 治療戦略

clinical group I胎児型には放射線治療は不要であるが、胞巣型には術後顕微鏡的残存(clinical group II)と同様な術後照射が必要である<sup>4)</sup>。肉眼的残存腫瘍(clinical group III)の術後照射線量を

表5 横紋筋肉腫の術前Stage分類(IRS pre-treatment TNM staging classification)

Stage	原発部位(Sites)	原発腫瘍(T)	大きさ(Size)	領域リンパ節(N)	遠隔転移(M)
1	眼窩、頭頸部(傍髄膜を除く)、泌尿生殖器(膀胱、前立腺を除く)、胆道	T1 or T2	a or b	N0 or N1 or Nx	M0
2	膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜ほか(体幹、後腹膜、会陰・肛門周囲、胸腔内、消化管、胆道を除く肝臓)	T1 or T2	a	N0 or Nx	M0
3	膀胱・前立腺、四肢、傍髄膜ほか	T1 or T2	a b	N1 N1 or N0 or Nx	M0 M0
4	すべて	T1 or T2	a or b	N0 or N1	M1

- ・原発腫瘍(T)－T1:原発部位に限局, T2:原発部位を越えて進展または周囲組織に癒着
- ・大きさ(Size)－a:最大径で5 cm以下, b:最大径で5 cmを越える
- ・領域リンパ節(N)－N0:リンパ節転移なし, N1:領域リンパ節に転移あり(画像または身体的所見上), Nx:転移の有無は不明(特に領域リンパ節転移の評価困難な部位)
- ・遠隔転移(M)－M0:なし, M1:あり

表6 横紋筋肉腫の術後Group分類(IRS clinical grouping classification)

Clinical Group	I	組織学的に全摘除された限局性腫瘍 a. 原発臓器または筋に限局 b. 原発臓器または筋を越えて(筋膜を越えて)周囲に浸潤 ただし、いずれの場合も領域リンパ節に転移は認めない (頭頸部を除いてサンプリングまたは廓清により組織学的確認を必要とする)
	II	肉眼的に全摘除された領域内進展腫瘍 a. 切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残あり、ただし、領域リンパ節に転移を認めない b. 領域リンパ節に転移を認めるが完全摘除を行った、即ち、最も遠位の廓清リンパ節に転移を認めない c. 領域リンパ節に転移を認め、しかも、切除断端に顕微鏡的腫瘍遺残を認めるが、最も遠位の廓清リンパ節に転移を認める
	III	肉眼的な腫瘍遺残 a. 生検のみ施行 b. 亜全摘除または50%以上の部分摘除を施行
	IV	a. 遠隔転移(肺、肝、骨、骨髄、脳、遠隔筋組織、遠隔リンパ節など)を認める b. 脳脊髄液、胸水、腹水中に腫瘍細胞が存在 c. 胸膜播種、腹膜(大網)播種を伴う

表7 横紋筋肉腫のリスク分類(IRS-V)

リスク群	組織型	Stage(表5)	Group(表6)
低リスク群	胎児型	1	I, II, III
	胎児型	2, 3	I, II
中間リスク群	胎児型	2, 3	III
	胞巣型	1, 2, 3	I, II, III
高リスク群	胎児型または胞巣型	4	IV

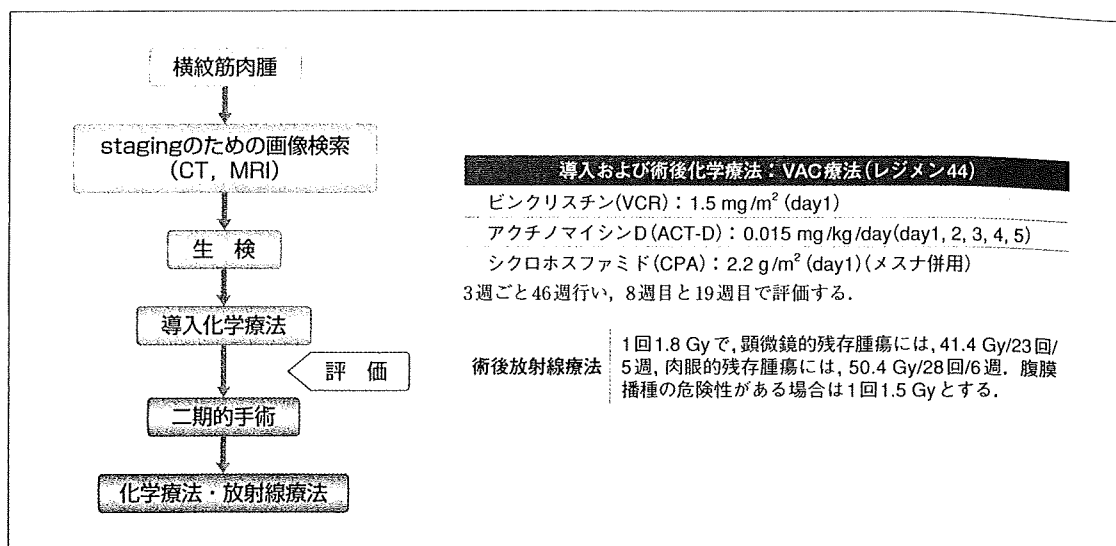


図5 横紋筋肉腫の治療戦略

下げるためと機能温存のために，現在の標準的治療であるVAC療法（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）と，局所療法としての二期的手術および術後放射線治療が必須となっている（図5）。化学療法後の評価により二期的手術適応が検討され，腫瘍全摘を試みる治療研究がIRS-Vおよび日本横紋筋肉腫治療研究グループで進行している。

## 2 治療方法

GTVは，初診時の理学的所見やCT・MRI所見にて認められた腫瘍巣である。この領域には病理学的に転移の認められたリンパ節だけでなく，すべての腫大したリンパ節領域も含まれる。

顕微鏡的残存腫瘍においては1回線量1.8 Gyで41.4 Gy/23回/5週，肉眼的残存腫瘍において50.4 Gy/28回/6週照射が標準的であるが，腹膜播種の危険性が認められる場合の全腹部照射では1回線量を1.5 Gyと低くする<sup>4)</sup>。なお，正常組織耐容線量を超えないように考慮し，照射野漸減法 (shrinkage field technique) により正常組織の障害を最小限にすることが必要である。

傍髄膜領域あるいは髄膜進展が認められたものに対しては，診断がつき次第，放射線治療を始めるなければならない。いわゆるゴールデンタイム (72時間以上完全脊髄機能障害があれば回復の望みがない) を超えなければ，緊急放射線治療にて不可逆的変化をきたさずにすむ。

## 3 副作用対策

横紋筋肉腫の局所治療として放射線治療を施行する限りにおいて，小児正常組織への影響は免れないものであり，常に合併症を念頭におかねばならない。IRS-II，IIIでの頭頸部腫瘍 (眼窩を除く) 研究では，77%に晩期副作用が発生している<sup>5)</sup>。

この晩期副作用の代表的なものとして，身長発育不良，頭頸部変形 (組織形成不全あるいは非対称性による)，不良歯列および異常歯，白内障・角膜変化と眼萎縮による視力障害，聴力障害 (cisplatinによる影響もある)，学習障害，二次性悪性腫瘍 (肉腫，がん，白血病) が認められている。これに対処するため，成長ホルモン投与，形成外科の再建術，補聴器着用などを配慮すべきである。

さらに、化学療法・放射線療法併用であることから二次発がんの標準化発生率が5%前後と高いことを理解し、follow-up体制をとる必要がある<sup>6)</sup>。

## 小児がん治療における他科との連携のポイント

小児がんの放射線治療においては根治線量を投与できないことが多いので、化学療法の補助療法 (adjuvant therapy) ととらえて集学的治療の一翼を担うという考えを持つべきである。したがって、化学療法同時併用となる場合が多いが、骨髄抑制期であっても小児腫瘍医の管理体制を信頼し、split courseを置かず、放射線治療を継続することも重要である。

術後照射ではなるべく術後早期に放射線治療を開始することが必要であり、Wilms腫瘍では術後9日以内に放射線治療開始が要求されている。当然、化学療法も術直後からの開始が必要となっており、これは手術による局所再発および遠隔転移リスクを下げるための重要な因子であることを理解していただきたい。

### 治療のコツ・ポイント

小児においては、検査であろうと放射線治療であろうと、患児の協力が得られることができれば、ほぼこれが達成できたとされており、そのための環境作りが重要である。筆者の施設では液晶テレビで好きなアニメ映像を見せることにより、2歳以上であれば無鎮静で放射線治療を行っている。この環境に慣れさせるために、模擬照射として数日間をリニアック室で体験してもらっている。家族への甘えが大きい子供にあっては、病棟出棟時より看護師のみと入室してもらっている。

### 参考文献

- 1) Green D.M., Breslow N.E., Beckwith J.B., et al.: Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor. a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol*, 16 (1) : 237-245, 1998.
- 2) 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. *N Engl J Med*, 341 : 1165-1173, 1999.
- 3) Sawaguchi S., Kaneko M., Uchino J., et al.: Treatment of advanced neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy. *Cancer*, 66 : 1879-1887, 1990.
- 4) Meza J.L., Anderson J., Pappo A.S., et al.: Analysis of Prognostic Factors in Patients With Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma Treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies III and IV: The Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 24 (24) : 3844-3851. 2006.
- 5) Raney R.B., Asmar L., Vassilopoulou-Sellin R., et al.: Late complications of therapy in 213 children with localized, nonorbital soft-tissue sarcoma of the head and neck: A descriptive report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies (IRS)-II and -III. IRS Group of the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol*, 33 (4) : 362-371, 1999.
- 6) Bassal M., Mertens A.C., Taylor L., et al.: Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*, 24 : 476-483, 2006.

(正木英一)

付表1 抗がん剤の取り扱い上の注意

取り扱い注意度	判定基準	抗がん剤 (化学放射線療法に頻用される薬剤を中心に)	
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞毒性が強く、その取扱いに十分注意が必要な抗がん剤(取り扱いに注意を要するもの)               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 毒薬指定となっているもの</li> <li>2. 催奇形性または発がん性がヒトで報告されているもの(または疑われているもの)</li> <li>3. その他、取り扱い上の注意事項でとくに留意すべきもの</li> <li>4. 上記のいずれかに該当するもの</li> </ol> </li> </ul>	アルキル化薬	シクロホスファミド イホスファミド ダカルバジン
		白金製剤	シスプラチン カルボプラチン
		抗がん性抗生物質	ドキシソルビシン エビルビシン ミトキサントロン マイトマイシンC
		代謝拮抗薬	フルオロウラシル メトトレキサート
		微小管作用薬	バクリタキセル ドセタキセル ビンレルビン
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞毒性が強く、その取扱いに注意が必要な抗がん剤(取り扱いにやや注意を要するもの)</li> <li>動物による変異原性(<i>in vitro</i>または<i>in vivo</i>)、催奇形性または発がん性のいずれかの実験で陽性所見の報告があるもので、Aに該当しないもの</li> </ul>	抗がん性抗生物質	アクリラルビシン プレオマイシン
		代謝拮抗薬	ゲムシタピン シタラピン
		微小管作用薬	ビンクリスチン ビンブラスチン ビンデシン
		トポイソメラーゼ阻害薬	エトポシド イリノテカン
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞毒性に注意する抗がん剤(ふつうの薬物と同じ取り扱いで良いもの)</li> <li>変異原性、催奇形性、発がん性のいずれもが陰性で、特に毒性が強いもの</li> </ul>	抗体医薬	トラスツズマブ リツキシマブ
		その他	レンチナン 溶連菌抽出物

(日本病院薬剤師会学術委員会編：抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針, P.17～21, 日本病院薬剤師会, 1991及び日本病院薬剤師会監修：抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 改訂版 抗がん剤調製マニュアル, P.149～168, じほう, 2005を参考資料にして作成)

付表2 安全キャビネットが設置されていない施設での抗がん剤取り扱い時における実務対策

<p>〈準備〉</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 作業エリアの範囲を決めておく           <ul style="list-style-type: none"> <li>・作業用シートをきちんと敷ける広さで、調製作業が支障なく行えること</li> <li>・流し台が近くにあることが望ましい(万一の事故の場合、洗浄ができる流し台)</li> </ul> </li> <li>2. 調製に必要な器具・用具           <ul style="list-style-type: none"> <li>・ディスポーザブルの作業用シート(裏が撥水性のビニール)</li> <li>・ディスポーザブルのマスク、手袋</li> <li>・保護メガネ(眼鏡で代用可能)</li> <li>・ディスポーザブルのキャップ、ガウン</li> <li>・ディスポーザブルの注射シリンジ・注射針</li> <li>・廃棄用容器(感染性医療廃棄物用プラスチックケースを流用)</li> <li>・スピルキット(抗がん剤のスピル事故時に備える)</li> </ul> </li> </ol> <p>〈実施〉</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 調製時の全般的な注意事項           <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗がん剤に対する知識・作業手順を習得した上で調製を行う</li> <li>・作業前に必要な薬剤、器具、用具等の不足がないようあらかじめ準備する</li> <li>・作業エリアは整理・整頓を心がけ、他の薬剤等の作業エリアと区分する</li> <li>・作業終了時、作業エリアを十分清掃する</li> <li>・各作業終了後、十分な手洗いとうがいを励行する</li> </ul> </li> <li>2. 調製時の注意事項           <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全キャビネットが設置されていないので、あらかじめ決められた一定の作業エリアで行う</li> <li>・作業用シートの上で調製を行い、作業環境への汚染には十分留意する</li> <li>・調製する者は、マスク、保護メガネ、手袋、ガウンを必ず着用する。</li> </ul> </li> </ol>	<p>保護メガネは、通常の眼鏡でも差し支えない。調製に慣れていない者は、これらに加え、キャップを着用する。</p> <p>飛沫汚染があった場合は、すぐに新しいものと交換する</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・バイアルタイプの抗がん剤の調製時には、シリンジ針をバイアルより抜く際にエアロゾルが発生する。</li> <li>このエアロゾルの発生を防ぐためバイアル内を陽圧としないよう注意する</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. 廃棄処理           <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗がん剤の残薬、薬剤の容器、使い捨て器具・用具、清拭に使用した布・紙類、使用した防具などをはじめ、抗がん剤が付着した可能性のあるものは、焼却処理するため、調製エリアにあらかじめ用意した感染性医療廃棄物用プラスチックケース(廃棄用容器として流用)内に廃棄する</li> </ul> </li> <li>4. その他           <ul style="list-style-type: none"> <li>・シリンジはルアーロックシリンジが望ましい</li> <li>・アンプルを割った帽状の方にも薬液が付いているので注意</li> <li>・補液ビン、補液バックの口のところ(ゴム栓)に素手で触れない(薬液付着あり)</li> <li>・持続注入器(LVなど)に結めるときは、先に溶媒を加えてから次に薬液を加える</li> <li>・シスプラチン、シタラピンなどの高用量調製時には、点滴ボトルに入りきらないことがあるので、事前に確認する</li> <li>・ドキシソルビシンは液漏れし易いので、細めの注射針を使用する</li> <li>・シクロホスファミドは溶解し難いので、溶け残りの有無に注意する</li> <li>・バクリタキセルの溶解液は多目に入っているが全部加えること</li> <li>・ドセタキセルの非アルコール溶解は溶けにくいので、溶け残りの有無に注意する</li> <li>・トラスツズマブは溶解時激しく震盪しない(泡立ちやすい)</li> </ul> </li> </ol>
---	---

(日本病院薬剤師会監修：抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 改訂版 抗がん剤調製マニュアル, P.134 じほう, 2005を参考資料にして作成)

付表3 化学放射線療法に頻用される主な抗がん剤一覧

分類	薬剤名	放射線併用による相乗効果	酵素効果	標的細胞周期	主な作用機序	主な副作用(DLT), 特異的副作用	日本での適応がん種
アルキル化薬	シクロホスファミド			<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞周期非依存性</li> <li>G<sub>2</sub>期に作用し、M期への移行を遅らせ、その結果として細胞の増殖を抑制</li> <li>S期にも作用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>プロドラッグである</li> <li>DNAをアルキル化し、二本鎖DNA間に架橋形成することで複製阻害をもたらす、抗腫瘍効果発現に至る</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制(特に白血球数減少)</li> <li>高用量では出血性膀胱炎</li> </ul>	造血器腫瘍(急性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、真性多血症)、肺がん、乳がん、婦人科系(子宮頸がん、子宮体がん、卵巣がん)、神経腫瘍(神経芽腫、網膜芽腫)、骨髄腫  ・併用療法にて承認あり: 造血器腫瘍(慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病)、咽頭がん、胃がん、膵がん、肝がん、結腸がん、睾丸腫瘍、横紋筋肉腫、悪性黒色腫、絨毛性疾患(絨毛がん、破壊胎状奇胎、胎状奇胎)、造血器幹細胞移植の前処置、急性白血病・悪性リンパ腫・骨髄異形成症候群など
	ダカルバジン	+++		<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞周期非依存性</li> <li>グアニン塩基が標的(methylates)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>代謝で生じるジアゾメタンを介して、アルキル化作用により抗腫瘍効果を発現する</li> <li>低濃度の場合はG<sub>1</sub>期、高濃度の場合はG<sub>2</sub>期にも作用する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制(DLT)</li> <li>悪心・嘔吐が重篤</li> </ul>	悪性黒色腫、ホジキンリンパ腫
	プロカルバジン			<ul style="list-style-type: none"> <li>細胞周期非依存性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>脳血管関門通過性</li> <li>核酸および蛋白合成の抑制がみられ、transfer-RNAのメチル化に及ぼす影響が示唆される</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制(DLT)</li> <li>じんましんと皮膚光過敏症がときに起きる</li> </ul>	悪性リンパ腫  ・他の抗がん剤との併用にて承認あり: 悪性星細胞腫、乏突起膠腫成分を有する神経膠腫
	シスプラチン	++	±*	<ul style="list-style-type: none"> <li>G<sub>2</sub>期</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA単鎖間、二本鎖間のクロスリンク形成によるDNA複製時のDNA鎖傷害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>腎毒性(DLT)</li> <li>嘔気・嘔吐</li> <li>末梢神経毒性と聴力障害は累積的にDLTとなる</li> </ul>	非小細胞肺がん、小細胞肺がん、食道がん、胃がん、頭頸部がん、胆道系がん、睾丸腫瘍、膀胱がん、肝がん(動注)、腎盂・尿管腫瘍、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がん、神経芽細胞腫、骨肉腫、胚細胞腫瘍、悪性胸腺中皮腫  ・他の抗がん剤との併用にて承認あり: 悪性骨髄腫、子宮体がん、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍 ・消化器がんの一部(膵がん、大腸がんなど)は非承認であるが、プラクティスで使用されることあり
	カルボプラチン				<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA単鎖間、二本鎖間のクロスリンク形成によるDNA複製時のDNA鎖傷害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制(特に血小板減少)</li> <li>アレルギー反応</li> </ul>	頭頸部がん、軟部肉腫、肺小細胞がん、肺非小細胞がん、食道がん、睾丸腫瘍、卵巣がん、子宮頸がん、悪性リンパ腫  ・他の抗がん剤との併用にて承認あり: 小児悪性固形腫瘍(海外では乳がんの適応あり)
	オキサリプラチン				<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA単鎖間、二本鎖間のクロスリンク形成によるDNA鎖傷害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>嘔気・嘔吐</li> <li>末梢神経毒性(DLT)</li> <li>アレルギー反応</li> </ul>	結腸・直腸がん
抗がん性抗生物質	ドキシソビシン	++++	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>S期</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DNA二本鎖に陥入</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>放射線との同時併用は回避</li> <li>本薬終了2週以内の放射線療法禁</li> <li>皮膚リコール現象に注意</li> <li>骨髄抑制(DLT)</li> <li>心筋毒性(累積的にDLT)</li> <li>血管外漏出禁</li> </ul>	悪性リンパ腫、肺がん、消化器がん(胃、胆嚢、胆管、膵、肝、結腸・直腸など)、乳がん、膀胱がん、骨肉腫  ・他の抗がん剤との併用にて承認あり: 子宮体がん、骨・軟部腫瘍、多発性骨髄腫
	アクチノマイシンD	+++			<ul style="list-style-type: none"> <li>DNAと複合体を形成し、転写を阻害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制(DLT)</li> <li>悪心・嘔吐、皮膚発赤、皮膚色素沈着</li> <li>血管外漏出禁</li> </ul>	ウイルス腫瘍、絨毛上皮腫、破壊性胎状奇胎  ・他の抗がん剤との併用にて承認あり: 小児悪性固形腫瘍(ユー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)
	マイトマイシンC	+++	-		<ul style="list-style-type: none"> <li>DNAとRNA生合成を阻害</li> <li>機能的には3個のアルキル化剤である</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>骨髄抑制(DLT、白血球数の回復は遅延傾向あり)</li> <li>血管外漏出禁</li> </ul>	造血器腫瘍(慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病)、胃がん、結腸・直腸がん、膵がん、肝がん、肺がん、乳がん、子宮頸がん、子宮体がん、頭頸部腫瘍、膀胱腫瘍

分類	薬剤名	放射線併用による相乗効果	酸欠効果	標的細胞周期	主な作用機序	主な副作用 (DLT), 特異的副作用	日本での適応がん種
抗がん性抗生物質	プレオマイシン	+++	+	・G <sub>2</sub> 期に特異的	・DNA鎖直接傷害	・肺毒性	皮膚がん, 頭頸部がん(上顎がん, 舌がん, 口唇がん, 咽頭がん, 喉頭がん, 口腔がんなど), 肺がん(特に原発性および転移性扁平上皮がん), 食道がん, 悪性リンパ腫, 子宮頸がん, 神経鞘腫, 甲状腺がん, 胚細胞腫瘍(精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍)
	フルオロウラシル	++	±*	・細胞周期部分的依存性 ・S期	・チミジル酸合成酵素阻害, RNA機能障害	・消化器毒性, 急速静注では粘膜炎, 持続静注法では下痢がDLT ・手足症候群を含む皮膚炎, 皮膚毒性 ・DPD欠損例は稀ではあるが, 副作用重篤化に注意	胃がん, 結腸・直腸がん, 肝がん, 膵がん, 乳がん, 子宮頸がん, 子宮体がん, 卵巣がん  ・併用療法にて承認あり: 食道がん, 肺がん, 頭頸部がん
	TS-1(テガフル・ギメラシル・オテラシル)	++		・細胞周期部分的依存性	・チミジル酸合成酵素阻害, RNA機能障害	・骨髄抑制(DLT) ・腎障害例では慎重投与または禁忌の場合もあり	胃がん, 結腸・直腸がん, 膵臓がん, 胆道がん, 頭頸部がん, 乳がん(手術不能または再発), 非小細胞肺癌
	カベシタピン	++		・細胞周期部分的依存性	・チミジル酸合成酵素阻害, RNA機能障害	・骨髄抑制と手足症候群がDLT	乳がん(手術不能または再発), 結腸がん(術後補助化学療法)
	ゲムシタピン	++++		・細胞周期依存性 ・S期特異的	・複製中にDNAに取り込まれ鎖伸長阻害	・骨髄抑制(DLT)	非小細胞肺癌, 膵がん, 胆道がん  ・海外では乳がんに適応あり
	メトトレキサート	+	±*	・細胞周期依存性 ・S期	・高用量にて脳血管門通過性あり ・ジヒドロ葉酸還元酵素阻害 ・チミジル酸合成酵素阻害	・放射線と低度相乗的 ・骨髄抑制(DLT), ときに腎毒性, 粘膜炎が重篤化 ・高用量や髄注や中枢神経照射と同時併用にて白質脳症 ・本薬使用は脳照射と同時にあるいは後投与するよりも前投与で投与すべき	急性白血病, 慢性リンパ性白血病, 慢性骨髄性白血病, 絨毛性疾患(絨毛がん, 破壊胎状奇胎, 胎状奇胎), 乳がん, 骨肉腫, 尿路上皮がん, 膀胱がん, 胃がん
	シタラビン			・S期	・脳血管門通過性あり ・複製中にDNAに取り込まれ鎖伸長阻害 ・DNAポリメラーゼ阻害	・骨髄抑制(DLT) ・主に中枢性の失調症など神経毒性は中等度であるが, 用量依存性で不可逆的副作用	急性白血病(赤白血病, 慢性骨髄性白血病の急性転化例を含む), 膀胱腫瘍  ・他の抗がん剤との併用する場合に限る: 消化器がん(胃がん, 胆のうがん, 胆道がん, 膵がん, 肝がん, 結腸・直腸がんなど), 肺がん, 乳がん, 女性性器がん(子宮がん, 卵巣がんなど)
ヒドロキシウレア	+		・細胞周期依存性 ・S期特異的	・脳血管門通過性あり ・リボヌクレオチド還元酵素阻害	・骨髄抑制(DLT) ・皮膚発赤, 頭痛, 発熱, 高尿酸血症	慢性骨髄性白血病	
ビンカアルカロイド	ビンクリスチン			・M期(S期に作用しM期に反映される)	・紡錘系のチューブリン重合を阻害し, その結果mitosisを阻害する	・末梢神経障害(蓄積毒性) ・血管外漏出禁	白血病(急性白血病, 慢性白血病の急性転化時を含む), 悪性リンパ腫(細網肉腫, リンパ肉腫, ホジキン病), 小児腫瘍(神経芽腫, ウィルムス腫瘍, 横紋筋肉腫, 辜丸腫瘍, 胎児性がん, 血管肉腫など)  ・他の抗がん剤との併用療法: 多発性骨髄腫, 悪性星細胞腫, 乏突起膠腫成分を有する神経膠腫
	ビンブラステチン			・M期(S期に作用しM期に反映される)	・紡錘系のチューブリン重合を阻害し, その結果mitosisを阻害する	・骨髄抑制(特に白血球数減少) ・末梢神経障害(蓄積毒性) ・血管外漏出禁	悪性リンパ腫, 絨毛性疾患(絨毛がん, 破壊胎状奇胎, 胎状奇胎), 再発または難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍)
	ビノレルビン			・M期	・紡錘系のチューブリン重合阻害し, 結果mitosisを阻害する	・骨髄抑制(特に白血球数減少がDLT) ・末梢神経障害はビンクリスチンよりも発症頻度・程度ともにマイルド ・静注投与時血管痛あり注意 ・血管外漏出禁	非小細胞性肺癌, 乳がん
トポイソメラーゼ阻害薬	エトポシド			・部分的に細胞周期依存性 ・S期後期~G <sub>2</sub> 期に作用	・トポイソメラーゼⅡ阻害	・骨髄抑制(特に白血球数減少がDLT), 悪心・嘔吐は経口の方が静注より強い ・二次発がん(急性骨髄性白血病など)に注意	造血器腫瘍(急性白血病, 悪性リンパ腫), 肺小細胞がん, 辜丸腫瘍, 膀胱がん, 絨毛性疾患, 胚細胞腫瘍(精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍)  ・他の抗がん剤との併用にて承認あり: 小児固形腫瘍



付 表

分類	薬剤名	放射線併用による相乗効果	酸素効果	標的細胞周期	主な作用機序	主な副作用(DLT), 特異的副作用	日本での適応がん種
トポイソメラーゼ阻害薬	イリノテカン			・部分的に細胞周期依存性 ・S/G <sub>2</sub> 期に作用	・トポイソメラーゼ I 阻害	・骨髄抑制(特に好中球数減少がDLT) ・下痢(ときにDLT)	小細胞肺癌, 非小細胞肺癌, 子宮頸がん, 卵巣がん, 胃がん(手術不能または再発), 結腸・直腸がん(手術不能または再発), 乳がん(手術不能または再発), 有核細胞がん, 悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)
タキサン類	パクリタキセル	+		・M期(S/G <sub>2</sub> 期に作用しM期に反映される)	・紡錘系のチューブリン脱重合	・放射線と低度相乗的 ・骨髄抑制(DLT) ・粘膜炎, 口内炎, 末梢神経障害, 急性神経筋障害 ・前処置必要	卵巣がん, 非小細胞肺癌, 乳がん, 胃がん, 子宮体がん
	ドセタキセル			・M期(S期に作用しM期に反映される)	・紡錘系のチューブリン脱重合	・骨髄抑制(DLT) ・浮腫と体腔液貯留もDLTになりうる ・流涙, 爪変形 ・中等度感覚障害, 中等度神経障害	乳がん, 非小細胞肺癌, 食道がん, 胃がん, 頭頸部がん, 子宮体がん, 卵巣がん, 前立腺がん
ホルモン	タモキシフェン				・エストロゲン依存・非依存性がん細胞に対し静がん的效果	・ホットフラッシュ, 発汗, 情操変化, 体重増加, 体重減少, 翻胃	乳がん
	アナストロゾール				・選択的にエストロゲン産生阻害	・倦怠感, 頭痛, ホットフラッシュ	閉経後乳がん
分子標的薬	イマチニブ				・レセプター特異的TK阻害, bcr-abl, c-kit, PDGFなどのレセプター-TK抑制	・明確なDLTなし ・CMLでは骨髄抑制が目立つが, GISTでは軽度 ・軽度肝障害 ・悪心・嘔吐, 下痢は軽度	慢性骨髄性白血病, KIT (CD117)陽性消化管間質腫瘍, フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
	リツキシマブ				・抗体依存性細胞傷害(ADCC) ・補体依存性細胞傷害	・インフュージョンリアクションの症状は, 点滴静注のスピードを緩めることで軽減する	CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
	トラスツズマブ				・HER2レセプターと結合して, 補体関与性細胞傷害または抗体依存性細胞傷害(ADCC)	・発熱, 悪寒, 嘔気・嘔吐, 頭痛 ・化療併用時には白血球減少や貧血をより悪化させる傾向あり ・アントラサイクリン系抗がん剤との併用は心毒性増強のため禁忌	HER2過剰発現が確認された転移性乳がん
	セツキシマブ	+++			・EGFRのダイマー化を阻害し, TKリン酸化を阻害することでTK路シグナル伝達抑制 ・K-ras野生型で有効性あり	・にきび様発疹 ・過敏症はまれ	EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん

DLT: dose limiting toxicity (用量制限毒性)

\*: 好氣的環境, 嫌氣的環境いずれでもほぼ等しい殺細胞効果を示す (in vitro).

付表4 主な抗がん剤名一覧(本書に掲載した薬剤)

一般名	略 名	主な商品名
アクチノマイシン D actinomycin D	ACT-D	コスメゲン
アクリルピシチン aclarubicin	ACR	アクラシノン
L-アスパラギナーゼ L-asparaginase	L-ASP	ロイナーゼ
アムルピシチン amrubicin	AMR	カルセド
イダルピシチン idarubicin	IDR	イダマイシン
イホスファミド ifosfamide	IFM, IFX	イホマイド
イリノテカン irinotecan	CPT-11	トボテシチン, カンプト
インターフェロン- $\alpha$ Interferon- $\alpha$	IFN- $\alpha$	スミフェロン, オーアイエフ
インターフェロン- $\beta$ Interferon- $\beta$	IFN- $\beta$	フェロン, IFN $\beta$
インターフェロン- $\gamma$ Interferon- $\gamma$	IFN- $\gamma$	イムノマックス- $\gamma$ , オーガンマ
エトポシド etoposide	VP-16, ETP	ベプシド, ラステット
エノシタピン enocitabine	BHAC	サンラビン
エビルピシチン epirubicin	EPI	ファルモルピシチン
オキサリプラチン oxaliplatin	L-OHP	エルブラット
カベシタピン capecitabine		ゼローダ
カルボプラチン carboplatin	CBDCA	パラプラチン
クラドリピン cladribine	2-CdA	ロイスタチン
ゲムシタピン gemcitabine	GEM	ジェムザール
シクロホスファミド cyclophosphamide	CPA, CPM, CY	エンドキサン
シスプラチン cisplatin	CDDP	ランダ, プリプラチン, アイエーコール
シタラビン cytarabine	Ara-C	キロサイド, キロサイドN
セツキシマブ cetuximab		アービタックス
ダウノルピシチン daunorubicin	DNR	ダウノマイシン
ダカルバジン dacarbazine	DTIC	ダカルバジン
チオテパ Thiotepa		テスパミン
テガフル tegafur	FT	フトラフル
テガフル・ウラシル tegafur・uracil	UFT	ユーエフティ
テガフル・ギメラシル・オテラシル tegafur・gimeracil・oteracil	TS-1, S-1	ティーエスワン
テモゾロミド temozolomide	TMZ	テモダール
ドキシソルピシチン doxorubicin	DOX	アドリアシン
ドセタキセル docetaxel	DOC, DTX, TXT	タキソテール
トラスツズマブ trastuzumab	HER, HCN	ハーセプチン
ニムスチン nimustine	ACNU	ニドラン
ネダプラチン nedaplatin	254-S	アクブラ
ノギテカン nogitecan (topotecan)		ハイカムチン
パクリタキセル paclitaxel	PAC, PTX, TXL, TAX	タキソール
ヒドロキシカルバミド(ヒドロキシウレア) hydroxycarbamide	HU	ハイドレア
ビノレルビン vinorelbine	VNB, VNR	ナベルピン
ピラルピシチン pirarubicin	THP-ADR	テラルピシチン, ビノルビン
ビンクリスチン vincristine	VCR	オンコピン
ビンデシン vindesine	VDS	フィルデシン
ビンブラスチン vinblastine	VLB	ビンブラスチン, エクザール
ブスルファン busulfan	BU, BUS	マブリン, ブスルフェクス
フルオロウラシル fluorouracil	5-FU	5-FU
フルダラビン fludarabine	F-ara-A	フルダラ
ブレオマイシン bleomycin	BLM	ブレオ, ブレオS
プロカルバジン procarbazine	PCZ	プロカルバジン
ベバシズマブ bevacizumab	BV	アバスチン
ペブレオマイシン pepleomycin	PEP	ペブレオ
ペメトレキセド pemetrexed		アリムタ
ホリナートカルシウム calcium folinate	LV	ロイコボリン
ボルテゾミブ bortezomib		ベルケイド
マイトマイシン C mitomycin C	MMC	マイトマイシン
ミトキサントロン mitoxantrone	MIT, DHAD	ノバントロン
メトトレキサート methotrexate	MTX	メソトレキセート
リツキシマブ rituximab		リツキサン

付 表

付表5 略語一覧

略 語		日本語	
A	ABS	American Brachytherapy Society	
	ABVD (ABVd)	doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine	ABVD (ABVd)療法(ドキシソルビン+ブレオマイシン+ビンブラスチン+ダカルバジン)
	ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity	抗体依存性細胞傷害
	ADME	absorption/administration,distribution,metabolism,excretion/elimination	吸収/投与、分布、代謝、排泄
	AJCC	The American Joint Committee on Cancer	米国対がん合同委員会
	ASCO	American Society of Clinical Oncology	米国臨床腫瘍学会
B	BCT	breast conserving therapy	乳房温存療法
	BED	biologically effective dose	
	BOOP	bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia	器質性肺炎を伴う閉塞性細気管支炎
C	CCG	Children's Cancer Group	
	CCI	corrected count increment	補正血小板増加数
	CCRT	concurrent chemoradiotherapy	同時化学放射線療法
	CESS	Cooperative Ewing Sarcoma Studies	
	CHOP	cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone	CHOP療法(シクロホスファミド+ドキシソルビン+ビンクリスチン+プレドニゾロン)
	CIS	carcinoma in situ	上皮がん、表皮内がん
	CR	complete response (complete remission)	著効(完全寛解)
	CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影[法]
	CTCAE	common toxicity criteria for adverse events	有害事象共通用語基準
D	CTV	clinical target volume	臨床標的体積
	DHAP	cisplatin, cytarabine, dexamethasone	DHAP療法(シスプラチン+シタラビン+デキサメタゾン)
	DRM	delayed radiation myelopathy	遅発性放射線脊髄症
	DVH	dose-volume histogram	線量-体積ヒストグラム
E	EBCTCG	Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group	
	EBRT	external beam radiation therapy	外照射
	ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
	EFS	eventfree survival	無イベント生存期間
	EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
	EICESS	European Intergroup cooperative Ewing Sarcoma Studies	
	EMR	endoscopic mucosal resection	内視鏡的粘膜切除術
	ENI	elective nodal irradiation	予防的リンパ節照射
	EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	
	EPID	electronic portal imaging device	電子的照射野照合装置
F	EPOCH	etoposide, doxorubicin, vincristine, cyclophosphamide, prednisolone	EPOCH療法(エトポシド+ドキシソルビン+ビンクリスチン+シクロホスファミド+プレドニゾロン)
	ESHAP	etoposide, methylprednisolone, cytarabine, cisplatin	ESHAP療法(エトポシド+メチルプレドニゾロン+シタラビン+シスプラチン)
	FDG-PET	18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (2-deoxy-2-[F-18]fluoro-D-glucose positron emission tomography)	陽電子放射断層撮影法
	FdUMP	5-fluoro-2'-deoxyuridine 5'-monophosphate	
	FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics	
	FLIPI	follicular lymphoma international prognostic index	進行期濾胞性リンパ腫の国際予後予測指標
	FP	fluorouracil, cisplatin	FP療法(フルオロウラシル+シスプラチン)
	FSU	functional sub unit	
	FUdR	5-fluoro-2'-deoxyuridine	
	FUMP	5-fluorouridine 5'-monophosphate	
G	FUR	5-fluorouridine	
	FUTP	5-fluorouridine 5'-triphosphate	
	G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
	GELA	Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte	
	GIST	gastrointestinal stromal tumor	消化管間質腫瘍
H	GITSG	Gastrointestinal Tumor Study Group	
	GTV	gross tumor volume	肉眼的腫瘍体積
	HDR-ICBT	High-dose-rate intracavitary brachytherapy	高線量率腔内照射
I	IASLC	International Association of Study on Lung Cancer	国際肺癌学会

略 語		日本語	
I	ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements	国際放射線単位測定委員会
	IESS	Intergroup Ewing Sarcoma Study	
	IFRT	involved field radiation therapy	
	IGRT	image-guided radiation therapy	画像支援放射線治療
	IM	internal margin	
	IMRT	intensity modulated radiation therapy	強度変調放射線治療
	INSS	international neuroblastoma staging system	神経芽腫国際病期分類
	IPI	international prognostic index	非ホジキンリンパ腫の国際予後予測指標
	IPS	international prognostic score	進行期ホジキンリンパ腫の国際予後予測スコア
	IRS	Intergroup Rhabdomyosarcoma Study	
J	ITV	internal target volume	体内標的体積
	JASTRO	Japanese Society for Therapeutic Radiology and Oncology	日本放射線腫瘍学会
	JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
	JESS	Japan Ewing Sarcoma Study Group	日本Ewing肉腫研究グループ
L	LD	lethal dose	致死線量
	LDR-ICBT	Low-dose-rate intracavitary brachytherapy	低線量率腔内照射
	LET	linear energy transfer	線エネルギー付与
M	MFH	malignant fibrous histiocytoma	骨悪性繊維性組織球腫
	MIBG	<sup>123</sup> I metaiodo-benzylguanidine	
	MInT	Mab Thera International Trial	
	MLC	multiple leaf (multileaf) collimator	マルチリーフコリメータ
	MRC	medical research council	
N	NCCN	National Comprehensive Cancer Network	
	NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
	NCIC	National Cancer Institute of Canada	カナダ国立がん研究所
	NICE	National Institute of Clinical Excellence	
	NRS	numerical rating scale	
	NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド系抗炎症薬
	NTCP	normal tissue complication probability	正常組織障害発生[確]率
P	NWTS	National Wilms' Tumor Study	
	PAV	procarbazine, nimustine, vincristine	PAV療法(プロカルバジン+ニムスチン+ビンクリスチン)
	PCA	patients controlled analgesia	患者自己管理鎮痛法
	PCI	prophylactic cranial irradiation	予防的全脳照射
	PEG	percutaneous endoscopic gastrostomy	経皮内視鏡的胃瘻造設術
	PEJ	percutaneous endoscopic jejunostomy	経皮内視鏡的空腸瘻造設術
	PMRT	postmastectomy radiation therapy	乳房切除術後照射
	PNET	primitive neuroectodermal tumor	未分化神経外胚葉性腫瘍
	POG	Pediatric Oncology Group	
	PR	partial response	有効, 部分奏効
Q	PTV	planning target volume	計画標的体積
	QOL	quality of life	生活の質, 生命の質
R	R-CHOP	rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisolone	RCHOP療法(リツキシマブ+シクロホスファミド+ドキシルビシン+ビンクリスチン+プレドニゾロン)
	RCT	randomized controlled trial	無作為化比較試験
	RPA	recursive partitioning analysis	
	RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	
S	SAD	source-axis distance	線源回転軸間距離
	SSD	source-skin distance	線源皮膚間距離
	STAS	Schedule for Team Assessment Scale	
T	TD	tolerance dose	耐容線量
	TME	total mesorectal excision	
	TR	therapeutic ratio	治療可能比
U	UICC	international union against cancer	国際対がん連合
V	VAS	visual analogue scale	
	VOD	veno-occlusive disease	肝中心静脈閉塞症(肝静脈閉塞性疾患)

## A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome

Akira Kikuchi · Hisato Kigasawa · Masahito Tsurusawa · Keisei Kawa ·  
Atsushi Kikuta · Masahiro Tsuchida · Yoshihisa Nagatoshi · Keiko Asami ·  
Keizo Horibe · Atsushi Makimoto · Ichiro Tsukimoto

Received: 24 February 2009 / Revised: 20 July 2009 / Accepted: 27 July 2009 / Published online: 22 August 2009  
© The Japanese Society of Hematology 2009

**Abstract** Tumor lysis syndrome (TLS), including hyperuricemia, is a frequent serious complication in patients with hematologic malignancies. This study in Japanese patients evaluated the efficacy, safety, and pharmacokinetic profile of rasburicase in pediatric patients with hematologic malignancies. Patients aged <18 years at high risk for TLS, with newly diagnosed hematologic malignancies, were randomized to intravenous rasburicase 0.15 mg/kg/day ( $n = 15$ ) or 0.20 mg/kg/day ( $n = 15$ ) for 5 days. Chemotherapy was started 4–24 h after the first rasburicase dose. Response was defined as a reduction in plasma uric acid to  $\leq 6.5$  mg/dL (patients <13 years) or

$\leq 7.5$  mg/dL (patients  $\geq 13$  years) by 48 h after the first administration, lasting until 24 h after the final administration. Response rates were 93.3 and 100% with rasburicase 0.15 and 0.20 mg/kg/day, respectively. Uric acid levels declined rapidly within 4 h of starting rasburicase administration in both groups. Most adverse events were related to the underlying chemotherapy regimens. Two hypersensitivity reactions, including grade 1/2 pruritus, were considered to be related to rasburicase. Rasburicase is effective and well tolerated for the management of hyperuricemia in Japanese pediatric patients at high risk of developing TLS.

A. Kikuchi  
Division of Hematology/Oncology,  
Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan

A. Kikuchi (✉)  
Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine,  
The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo Bunkyo-ku,  
Tokyo 113-8655, Japan  
e-mail: akikuchi-ty@umin.ac.jp

H. Kigasawa  
Department of Hemato-oncology/Regeneration Medicine,  
Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan

M. Tsurusawa  
Department of Pediatrics, Aichi Medical University Hospital,  
Aichi, Japan

K. Kawa  
Department of Hematology/Oncology,  
Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal  
and Child Health, Osaka, Japan

A. Kikuta  
Department of Pediatrics, Fukushima Medical University  
Hospital, Fukushima, Japan

M. Tsuchida  
Department of Pediatrics, Ibaraki Children's Hospital,  
Mito, Japan

Y. Nagatoshi  
Department of Pediatrics, National Kyushu Cancer Center,  
Fukuoka, Japan

K. Asami  
Department of Pediatrics, Niigata Cancer Center Hospital,  
Niigata, Japan

K. Horibe  
Department of Pediatrics, National Hospital Organization,  
Nagoya Medical Center, Nagoya, Japan

A. Makimoto  
Department of Pediatrics, National Cancer Center Hospital,  
Tokyo, Japan

I. Tsukimoto  
Children's Center, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital,  
Yokohama, Japan

**Keywords** Hematologic malignancies · Hyperuricemia · Pediatric · Rasburicase · Tumor lysis syndrome (TLS)

## 1 Introduction

Patients with hematologic malignancies are usually treated with aggressive chemotherapy regimens that result in the rapid destruction of tumor cells and the release of purine metabolites into the circulation [1]. This may lead to the development of tumor lysis syndrome (TLS), which is characterized by severe hyperuricemia, hyperphosphatemia, hyperkalemia, and hypocalcemia [2, 3]. Moreover, as a consequence of hyperuricemia, crystals of uric acid may form in the renal tubules and distal collecting system, leading to renal insufficiency and acute renal failure [4]. Patients with malignancies that have a high proliferation rate or a large tumor burden, such as acute lymphoblastic leukemia or Burkitt's lymphoma, have a particularly high risk of developing TLS. The metabolic disturbances resulting from TLS may lead to acute renal failure and rapidly become life threatening in pediatric patients. Appropriate management for metabolic abnormalities in these patients is therefore essential in order to reduce the risk of developing acute renal failure [5–7].

The current treatment of hyperuricemia in Japan includes urinary alkalinization, hydration, and allopurinol. Allopurinol inhibits xanthine oxidase and thus prevents the formation of uric acid and controls plasma uric acid levels during purine catabolism [4]. Allopurinol, however, cannot reduce the level of pre-existing uric acid and causes increases in serum levels of xanthine and hypoxanthine, which may lead to xanthine nephropathy [8, 9]. In addition, urinary alkalinization can cause renal precipitation of calcium phosphate [4].

Rasburicase is a recombinant form of the endogenous enzyme urate oxidase. It is produced following the proteolytic hydrolysis of *Aspergillus flavus* urate oxidase, which permits the formation of oligodeoxynucleotide probes that are used to obtain DNA fragments from *Aspergillus flavus* cDNA and genomic libraries [10]. Rasburicase is approved for the prevention and treatment of hyperuricemia in children with leukemia or lymphoma in the USA and the EU. This agent oxidizes uric acid, converting it to allantoin, a substance that is approximately 5–10 times more soluble than uric acid and is easily excreted in the urine [8]. Rasburicase is administered intravenously, making it more convenient to administer to patients with chemotherapy-associated gastrointestinal toxicities than the oral drug allopurinol. Moreover, rasburicase can reduce pre-existing uric acid levels [11].

In a US open-label, randomized study in 52 children with leukemia or lymphoma at high risk for TLS,

administration of rasburicase (0.20 mg/kg/day) for 5–7 days during induction chemotherapy achieved significantly more rapid control of uric acid and lower levels of plasma uric acid than allopurinol (300 mg/m<sup>2</sup>/day) for 5–7 days [12]. This led the investigators to conclude that rasburicase is a safe and an effective alternative to allopurinol during initial chemotherapy in pediatric patients.

The aim of this study was to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetic profile of rasburicase as a single agent in Japanese pediatric patients with hematologic malignancies at high risk for TLS. In particular, the safety of rasburicase administered before chemotherapy was evaluated in this patient population.

## 2 Materials and methods

### 2.1 Study design and patients

This was a multicenter, open-label, randomized, parallel-group study of repeated doses of rasburicase in Japanese pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk of developing TLS.

The study protocol was approved by the institutional review boards of all participating centers. Written informed consent was obtained from the legally authorized representative of each patient before randomization to one of two doses of rasburicase (0.15 or 0.20 mg/kg).

Japanese pediatric patients (aged <18 years) were eligible for study entry if they had newly diagnosed hematologic malignancies with hyperuricemia (uric acid >7.5 mg/dL for patients aged ≥13 years; uric acid >6.5 mg/dL for patients aged <13 years) or newly diagnosed hematologic malignancies presenting with a high tumor burden, regardless of uric acid level [defined as non-Hodgkin's lymphoma (NHL) stage IV; NHL stage III with at least one lymph node or mass >5 cm in diameter or lactate dehydrogenase (LDH) three or more times the upper limit of normal (ULN)]; or acute leukemia with a white blood cell (WBC) count ≥50,000/mm<sup>3</sup> and LDH three or more times ULN. Patients were required to have a performance status of 3 or less on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale (or 30 or more on the Lansky score) and a minimum life expectancy of 45 days. Patients received induction chemotherapy between 4 and 24 h after the first administration of rasburicase.

Exclusion criteria included the administration of allopurinol within 72 h before the start of rasburicase administration; known history of severe allergy and/or severe asthma; low birth weight (<2,500 g) or gestational age (<37 weeks); previous therapy with urate oxidase; known positive tests for hepatitis B surface antigen, hepatitis C virus antibodies, or HIV-1 or HIV-2 antibodies; severe

disorders of the liver or kidney [alanine aminotransferase (ALT) levels more than five times ULN, total bilirubin more than three times ULN, creatinine more than three times ULN]; or uncontrollable infection (including viral infection). The enzymatic conversion of uric acid to allantoin by rasburicase produces hydrogen peroxide [13]. This can lead to methemoglobinemia and hemolysis in certain “at-risk” populations such as those with glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency, and hence G6PD deficiency contraindicates the use of rasburicase. Therefore, patients with a known family history of G6PD deficiency, and known history of methemoglobinemia and hemolysis, were also excluded.

Randomization was performed centrally, and patients were stratified by baseline weight (<10 or  $\geq$ 10 kg) until 15 patients had been enrolled in each dose group. To ensure the exact evaluation of pharmacokinetics, at least 10 patients weighing  $\geq$ 10 kg were included in each dose group. The protocol did not require that a minimum number of patients weighing <10 kg should be enrolled.

## 2.2 Treatment

Rasburicase (SR29142) was supplied by sanofi-aventis (Tokyo, Japan). Patients were randomized to one of two dose groups of rasburicase (0.15 or 0.20 mg/kg). Rasburicase 0.20 mg/kg has been approved in 50 countries worldwide, but in the USA, the doses of rasburicase 0.15 and 0.20 mg/kg have been approved. Given that the efficacy of rasburicase 0.15 and 0.20 mg/kg was recently demonstrated in a previous study in adult Japanese patients [14], both these doses were selected for use in this pediatric trial. Rasburicase was administered intravenously for 30 min once daily for 5 consecutive days.

Chemotherapy, including cytoreductive corticosteroids, was started 4–24 h after the first dose of rasburicase. Separate lines were used for administration of chemotherapy and infusion of rasburicase to prevent drug–drug interactions. When this was not possible, the line was flushed with isotonic saline ( $\geq$ 15 mL) before and after infusion of rasburicase. Other anti-hyperuricemic agents (e.g. allopurinol) or treatment with sodium bicarbonate for urine alkalization were not permitted until the final blood sampling for plasma uric acid was completed on day 6.

## 2.3 Efficacy assessments

The primary efficacy endpoint was response rate (RR), as determined by assays of plasma uric acid concentration. Treatment was considered to be successful and the patient considered to be a responder if the plasma uric acid level decreased to  $\leq$ 7.5 mg/dL in patients aged  $\geq$ 13 years or

$\leq$ 6.5 mg/dL in patients aged <13 years by 48 h after the start of the first rasburicase administration, and lasting until 24 h after the start of the final rasburicase administration (day 5).

Secondary endpoints included plasma uric acid concentration and change in concentration from baseline. The rate of plasma uric acid inhibition over time versus baseline was also evaluated at 4 and 48 h after the first rasburicase administration and at 24 h after the last rasburicase administration. The rate of uric acid inhibition (%) was calculated as the concentration of plasma uric acid at baseline minus the concentration of plasma uric acid at each timepoint divided by the concentration at baseline multiplied by 100. Blood samples were collected for the plasma uric acid levels  $\leq$ 10 min before and 4 h ( $\pm$ 10 min) after the first rasburicase administration on day 1; samples were also collected before rasburicase administration ( $\pm$ 10 min) on days 2–5, and 24 h ( $\pm$ 10 min) after the last rasburicase administration on day 6.

## 2.4 Safety assessments

Safety was assessed by clinical observations (including vital signs), standard laboratory tests, and the occurrence of adverse events (AEs). AEs were summarized by type of event and toxicity grade according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (translated into Japanese by the Japan Clinical Oncology Group/Japan Society of Clinical Oncology). These events were classified by each investigator as either rasburicase-related or other (related to underlying hematologic malignancies or chemotherapy). Rasburicase-related AEs were defined as all events excluding events due to the underlying disease or chemotherapy. Renal function (creatinine, potassium, phosphorus, and calcium levels) was also assessed at baseline (7 days before starting the first administration of rasburicase), and on day 3, 5, 8, 15, 22, 29, and 36.

## 2.5 Evaluation of anti-rasburicase antibodies

To evaluate the relationship between hypersensitivity reactions and the appearance of anti-rasburicase antibodies, the antibodies were assessed by qualitative enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at baseline and on day 29. The results were expressed qualitatively due to the lack of immunopurified reference human antibody directed against rasburicase, with the conventional properties of antibodies utilized to detect antibodies directed against rasburicase. The range of anti-human immunoglobulin calibration was between 0 and 1,000 ng/mL and plasma samples from healthy volunteers were used as reference controls. Plasma collected from healthy volunteers was assayed by ELISA

to determine background interference in the detection of anti-rasburicase immunoglobulin. If the samples were positive for anti-rasburicase antibodies on day 29, then further blood samples were collected from the patient at 6 months ( $\pm 2$  weeks) and every 6 months ( $\pm 2$  weeks) thereafter until the sample was negative. Samples that were antibody positive were analyzed for inhibition of rasburicase uricolytic activity. Anti-*S. cerevisiae* protein (SCP) antibodies were also assessed by ELISA at baseline.

## 2.6 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic assay was performed in 10 patients (weight  $\geq 10$  kg) in each dose group at the following 10 timepoints: Day 1, before rasburicase administration (within 10 min of the start of administration), at the end of the first administration (within 10 min following completion of administration), 4 and 8 h ( $\pm 10$  min) after the start of administration; day 2, before rasburicase administration (within 10 min of the start of administration); and day 5, before rasburicase administration (within 10 min of the start of administration), at the end of administration, 4, 8, and 24 h ( $\pm 10$  min) after the last administration. A total sample of 10 mL from each patient was immediately centrifuged at  $< 4^\circ\text{C}$  and then frozen until assay. Frozen samples were sent to the laboratories (SBI-BIO, Paris, France), where they were assayed concomitantly.

The following pharmacokinetic parameters were determined: area under the rasburicase plasma concentration–time curve from 0 to 24 h ( $\text{AUC}_{0-24}$ ) on days 1 and 5; minimum rasburicase plasma concentration observed before treatment administration during repeated dosing ( $C_{\min}$ ) on days 1 and 5; plasma concentration of rasburicase at the end of infusion ( $C_{\text{eoi}}$ ) on days 1 and 5; terminal half-life ( $t_{1/2z}$ ) on day 5; and accumulation ratio for  $\text{AUC}_{0-24}$  and  $C_{\text{eoi}}$  (defined as the ratio of day 5 to day 1 for  $\text{AUC}_{0-24}$  and  $C_{\text{eoi}}$ ). Rasburicase plasma concentrations were determined by ELISA.

## 2.7 Statistical analysis

All patients who received at least one dose of rasburicase were evaluated for efficacy and safety. The RR, with 95% exact binomial confidence intervals (CIs), was calculated as the number of responding patients divided by the number of evaluable patients multiplied by 100. Patients who failed to complete days 1–5 of treatment, for reasons other than hyperuricemia, were considered as nonevaluable for RR. Descriptive statistics were used to summarize uric acid concentrations, and change from baseline and the rate of plasma uric acid concentration decline over time.

For the purposes of the statistical analysis, the study had a planned sample size of 30 patients, i.e. 15 in each dose group (0.15 and 0.20 mg/kg). Assuming that the true RR would be 95% in each dose group, the probability of at least one failure among 15 patients treated with each dose of rasburicase would be 79%, with an expected lower 95% CI of 71%. Based on a sample size of 15 patients per dose group, it could therefore be concluded with 95% confidence that the true RR would be at least 71%.

Pharmacokinetic parameters for rasburicase were determined using WinNonlin Professional Edition software (version 3.3 Pharsight Corp, Mountain View, CA, USA) using a noncompartmental method. To assess drug accumulation from day 1 to day 5, the parameters  $\text{AUC}_{0-24}$  and  $C_{\text{eoi}}$  were analyzed using the linear mixed-effects model:

$$\text{Log (parameter)} = \text{dose} + \text{day} + \text{dose} \times \text{day} \\ + \text{patient (dose)} + \text{error}$$

Fixed-effect terms included dose (0.15 and 0.20 mg/kg), day (1 and 5), and the interaction term dose by day. The random-effect term was patient within dose. The model was estimated using generalized least squares (GLS) with restricted maximum likelihood (REML) estimates of random effects, using SAS<sup>®</sup> PROC MIXED.

The 95% CIs for the variance estimates were computed using the simple chi-squared method for within-patient variance, the Modified Large Sample procedure for between-patient variance, and the Graybill–Wang procedure for the total-patient variance [15].

## 3 Results

### 3.1 Patients

Between June 2005 and April 2006, 31 patients were enrolled and 30 patients were subsequently randomized and treated (rasburicase 0.15 mg/kg,  $n = 15$ ; rasburicase 0.20 mg/kg,  $n = 15$ ). One enrolled patient was not randomized to treatment because of an ineligible ALT level. This patient was excluded from the efficacy and safety analyses.

Patient baseline characteristics were similar between the rasburicase dose groups (Table 1). The median age was 8.8 years, and over half of the patients (53.3%) were aged between 6 and 12 years. Overall median weight was 30.8 kg, and one patient weighed  $< 10$  kg. Most patients had an ECOG performance status of 0 (40%) or 1 (40%). A total of 43.3% of patients were hyperuricemic, and 73.3% of patients had acute leukemia. All patients were classified as high risk for TLS in accordance with the inclusion criteria (i.e. had a newly diagnosed hematologic malignancy with hyperuricemia or a high tumor burden).



**Table 1** Baseline characteristics of randomized patients

	Rasburicase		Total ( <i>n</i> = 30)
	0.15 mg/kg ( <i>n</i> = 15)	0.20 mg/kg ( <i>n</i> = 15)	
Age (years)			
Median	11	7	9
Range	1–17	0–16	0–17
Age group, <i>n</i> (%)			
<2 years	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)
2–5 years	2 (13.3)	4 (26.7)	6 (20.0)
6–12 years	7 (46.7)	9 (60.0)	16 (53.3)
13–17 years	5 (33.3)	1 (6.7)	6 (20.0)
Male/female, <i>n</i> (%)	9/6 (60.0/40.0)	10/5 (66.7/33.3)	19/11 (63.3/36.7)
Weight (kg)			
Median	44.7	25.5	30.8
Range	10.2–70.3	5.7–49.7	5.7–70.3
ECOG performance status, <i>n</i> (%)			
0	7 (46.7)	5 (33.3)	12 (40.0)
1	5 (33.3)	7 (46.7)	12 (40.0)
2	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (10.0)
3	3 (20.0)	0 (0.0)	3 (10.0)
Hyperuricemic, <i>n</i> (%) <sup>a</sup>			
Yes	8 (53.3)	5 (33.3)	13 (43.3)
No	7 (46.7)	10 (66.7)	17 (56.7)
Diagnosis, <i>n</i> (%)			
Malignant lymphoma	6 (40.0)	2 (13.3)	8 (26.7)
Acute leukemia	9 (60.0)	13 (86.7)	22 (73.3)

ECOG Eastern Cooperative  
Oncology Group

<sup>a</sup> Defined as uric acid >7.5 mg/dL in patients ≥13 years or uric acid >6.5 mg/dL in patients <13 years at baseline

### 3.2 Administration of rasburicase

Twenty-nine of 30 patients completed days 1–5 of treatment; one patient in the rasburicase 0.20 mg/kg group withdrew from the study on day 1 after the first administration of rasburicase due to the lack of WBC count at baseline. Another patient (0.15 mg/kg group) completed 5 days of treatment but withdrew from the study on day 8 to avoid life-threatening complications due to three concomitant grade 4 AEs (cerebral hemorrhage, brain edema, and brain herniation). Fifteen patients in the 0.15 mg/kg group and 14 patients in the 0.20 mg/kg group were therefore evaluable for response.

### 3.3 Efficacy

The overall RR for all patients was 96.6% (95% CI 82.2–99.9%) (Table 2). The RR was slightly higher in the rasburicase 0.20 mg/kg group than in the 0.15 mg/kg group (100% [95% CI 76.8–100.0%] vs. 93.3% [95% CI 68.1–99.8%]).

RRs for patients with hyperuricemia at baseline were 87.5 and 100.0% in the rasburicase 0.15 and 0.20 mg/kg groups, respectively (Table 2).

Mean plasma uric acid concentrations by dose of rasburicase over time are presented in Fig. 1. Rasburicase produced a rapid decrease in plasma uric acid concentrations in both dose groups. Uric acid levels remained low throughout treatment in all patients except one non-responder in the 0.15 mg/kg group. Uric acid levels declined rapidly within 4 h of the first rasburicase dose in both dose groups and remained low up to 120 h after the first administration of rasburicase (Fig. 1). Mean plasma uric acid concentrations were reduced by 84.8% (95% CI 76.7–92.9%) and 92.9% (95% CI 88.7–97.0%) compared with baseline at 4 h after the first rasburicase administration for the 0.15 and 0.20 mg/kg groups, respectively. Reductions in the level of plasma uric acid were similar between the two groups at 24 h after the last administration of rasburicase on day 6 (approximately 88%).

### 3.4 Safety

Owing to the severity of the underlying disease, all patients experienced at least one grade 3/4 AE, regardless of rasburicase treatment. The most common grade 3/4 AEs were leukopenia (86.7% of patients), neutropenia (83.3%), lymphocytopenia (80.0%), and increased ALT levels

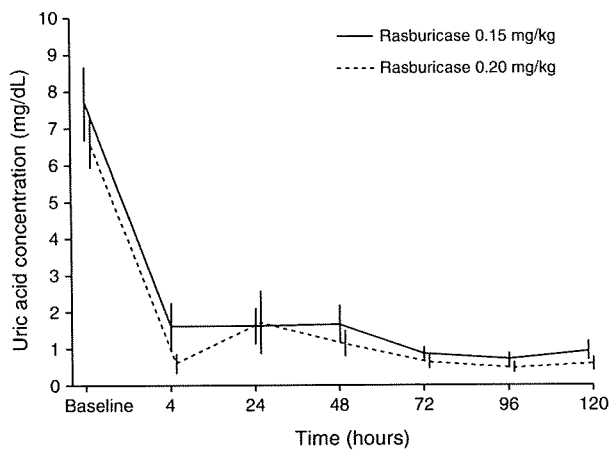
**Table 2** Summary of efficacy

	Rasburicase dose		Total
	0.15 mg/kg	0.20 mg/kg	
Number of evaluable patients	15	14	29
Responders, <i>n</i> (%) [95% CI]	14 (93.3) [68.1–99.8%]	14 (100) [76.8–100%]	28 (96.6) [82.2–99.9%]
<b>Hyperuricemic</b>			
Evaluable patients, <i>n</i>	8	5	13
Responders, <i>n</i> (%)	7 (87.5)	5 (100)	12 (92.3)
<b>Nonhyperuricemic</b>			
Evaluable patients, <i>n</i>	7	9	16
Responders, <i>n</i> (%)	7 (100)	9 (100)	16 (100)
<b>Inhibitory rate (%)<sup>a</sup></b>			
Evaluable patients, <i>n</i>	15	14	29
Mean [95% CI]	84.8 [76.7–92.9]	92.9 [88.7–97.0]	88.7 [84.1–93.3]

CI confidence interval

<sup>a</sup> Measured on day 1, 4 h after administration of rasburicase.

The rate of uric acid inhibition (%) was calculated as follows: (plasma uric acid concentration at baseline – plasma uric acid concentration at each timepoint) divided by (plasma uric acid concentration at baseline) multiplied by 100



**Fig. 1** Mean plasma uric acid concentration by dose over time. Patients aged <18 years with newly diagnosed hematologic malignancies with hyperuricemia, or newly diagnosed hematologic malignancies presenting with a high tumor burden regardless of uric acid level, were randomly allocated (based on stratification by weight [ $<10$  or  $\geq 10$  kg]) to receive rasburicase (SR29142) administered at either 0.15 or 0.20 mg/kg/day for 5 days, followed by chemotherapy starting from 4 to 24 h after the first infusion of rasburicase

(70.0%). All of these AEs occurred with a similar frequency in both dose groups, with the exception of neutropenia (rasburicase 0.15 mg/kg, 93.3%; rasburicase 0.20 mg/kg, 73.3%). The majority of AEs reported during the study period were judged by the investigators to be related to the underlying malignancies and/or chemotherapy. There was no difference in the safety profiles of rasburicase 0.15 mg/kg/day for 5 days and rasburicase 0.20 mg/kg/day for 5 days.

The three grade 4 AEs (cerebral hemorrhage, brain edema, and brain herniation) experienced by one patient in the rasburicase 0.15 mg/kg group who withdrew from the study on day 8, were judged by the investigators to be

unrelated to rasburicase treatment. The patient died after withdrawal from the study. No other deaths were reported during the study.

Drug-related AEs occurred in six patients ( $n = 4$  in the rasburicase 0.15 mg/kg group;  $n = 2$  in the 0.20 mg/kg group). One patient in the rasburicase 0.20 mg/kg group experienced grade 3/4 hemolysis; the patient did not have G6PD deficiency. The risk of rasburicase-induced hemolysis, possibly leading to hemolytic anemia and methemoglobinemia, is greater in patients with G6PD deficiency because of the accumulation of hydrogen peroxide [13]. However, rare cases of rasburicase-induced methemoglobinemia have been reported in patients without G6PD deficiency [12, 16]. Two rasburicase-related AEs occurred after the administration of rasburicase but before the start of chemotherapy (grade 1/2 hypersensitivity in the rasburicase 0.15 mg/kg group and grade 3/4 anemia in the rasburicase 0.15 mg/kg group).

Hypersensitivity reactions (all grades) were reported in 8 patients (53.3%) in the 0.15 mg/kg group and 12 patients (80.0%) in the 0.20 mg/kg group. Grade 3/4 events were only reported in two patients in the 0.15 mg/kg group: one patient completely recovered from the hypersensitivity reaction by day 6, although the other patient experienced persistent drug hypersensitivity until day 32. However, these grade 3/4 hypersensitivity reactions were judged to be unrelated to rasburicase. Only two AEs (hypersensitivity [grade 1/2] and hemoglobin decreased [grade 1/2]), observed before chemotherapy, were considered to be related to rasburicase. Anti-rasburicase antibodies or anti-SCP antibodies were not observed in any patients with hypersensitivity reactions.

A slight decrease in serum creatinine levels from baseline was observed. The mean values ( $\pm$ standard deviation) of serum creatinine were 52.3  $\mu$ mol ( $\pm 22.6$ ) at baseline, 43.6  $\mu$ mol ( $\pm 16.3$ ) on day 3, and 33.5  $\mu$ mol ( $\pm 11.5$ ) on

day 36 for the 0.15 mg/kg rasburicase group; and 44.4  $\mu\text{mol}$  ( $\pm 19.1$ ) at baseline, 36.7  $\mu\text{mol}$  ( $\pm 11.8$ ) on day 3, and 27.1  $\mu\text{mol}$  ( $\pm 7.1$ ) on day 36 for the 0.20 mg/kg group. No clinically significant changes were observed for the other renal function parameters (potassium, phosphorous, and calcium) during the study period.

### 3.5 Antibodies

Anti-SCP antibodies were detected in one patient before administration of rasburicase 0.20 mg/kg. Anti-rasburicase antibodies were detected in another patient in this group on day 29 and the patient tested negative for antibodies 6 months after the first administration. Neither patient experienced a hypersensitivity reaction during the study.

### 3.6 Pharmacokinetics

Blood samples to determine plasma concentrations of rasburicase were collected from 20 patients, 10 in each dose group. One patient in the 0.20 mg/kg dose group was excluded due to only two samples having been collected on day 1 of the study. Therefore, 19 patients were evaluable for  $AUC_{0-24}$  on day 1 and  $C_{\text{min}}$ ,  $C_{\text{eoi}}$ ,  $AUC_{0-24}$ , and  $t_{1/2z}$  on day 5.

The pharmacokinetic profile of rasburicase is summarized in Table 3. Increase in exposure to rasburicase over days 1–5, as measured by  $AUC_{0-24}$  and  $C_{\text{eoi}}$ , was dose proportional. For the 1.33-fold increase in dose from 0.15 to 0.20 mg/kg,  $AUC_{0-24}$  increased 1.13-fold and 1.30-fold on days 1 and 5, respectively, while  $C_{\text{eoi}}$  increased 1.21-fold and 1.23-fold on days 1 and 5, respectively.

Rasburicase accumulated slightly on day 5, as assessed by  $AUC_{0-24}$  and  $C_{\text{eoi}}$ . The accumulation ratios of  $AUC_{0-24}$  and  $C_{\text{eoi}}$  (defined as the ratio of day 5 to day 1 for  $AUC_{0-24}$  and  $C_{\text{eoi}}$ ) were 1.13 (95% CI 1.02–1.25) and 1.17 (95% CI 1.09–1.27), respectively, indicating slight accumulation. Mean  $t_{1/2z}$  was comparable for both dose groups.

## 4 Discussion

The data from this study show that administration of rasburicase 0.15 or 0.20 mg/kg before the start of chemotherapy is well tolerated in Japanese pediatric patients with acute leukemia or non-Hodgkin's lymphoma. A rapid reduction in plasma uric acid levels to  $\leq 7.5$  mg/dL in patients  $\geq 13$  years or  $\leq 6.5$  mg/dL in patients  $< 13$  years within 48 h after the start of the first rasburicase administration occurred and lasted until 24 h after the last rasburicase administration on day 5 in 28 of 29 patients (96.6%). Moreover, 12 of 13 patients with hyperuricemia at baseline responded to treatment. A high overall RR of 96.6% was observed, indicating the efficacy of rasburicase for both the prophylaxis and treatment of hyperuricemia in pediatric patients receiving chemotherapy.

Notably, all evaluable patients in the rasburicase 0.20 mg/kg group achieved a response and only one evaluable patient in the 0.15 mg/kg group did not respond. In addition, there was a greater reduction in plasma uric acid concentrations from baseline at 4 h with the higher dose of rasburicase (92.9 vs. 84.8%), further demonstrating the greater efficacy of the rasburicase 0.20 mg/kg dose.

These findings add further credence to the results of the randomized US study conducted by Goldman et al. [12],

**Table 3** Pharmacokinetic parameters after once-daily intravenous administration of rasburicase over 30 min (5-day treatment)

Rasburicase dose group (mg/kg)	Day 1		Day 5			
	$AUC_{0-24}$ (ng h/mL)	$C_{\text{eoi}}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24}$ (ng h/mL)	$C_{\text{eoi}}$ (ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	$C_{\text{min}}$ (ng/mL)
0.15						
<i>n</i>	10	10	10	10	10	10
Mean (SD)	28,200 (7,270)	2,160 (512)	29,700 (6,460)	2,490 (373)	11.6 (5.0)	536 (218)
CV (%)	26	24	22	15	43	41
0.20 <sup>a</sup>						
<i>n</i>	9 <sup>a</sup>	10	9 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>	9 <sup>a</sup>
Mean (SD)	31,500 (4,540)	2,580 (432)	38,100 (5,640)	3,050 (383)	11.2 (3.1)	780 (335)
CV (%)	14	17	15	13	27	43

<sup>a</sup> One patient in the rasburicase 0.20 mg/kg dose group had only two pharmacokinetic samples taken on day 1 because the patient withdrew from the study due to a low white blood cell count on day 1 after the first administration of rasburicase

$AUC_{0-24}$  area under the rasburicase plasma concentration–time curve from 0 to 24 h,  $C_{\text{eoi}}$  plasma concentration of rasburicase at the end of infusion,  $C_{\text{min}}$  minimum rasburicase plasma concentration, CV coefficients of variation, GM geometric mean, SD standard deviation,  $t_{1/2z}$ , terminal half-life

which demonstrated more rapid control of uric acid and a lower plasma uric acid concentration during the first 96 h of therapy with rasburicase 0.20 mg/kg/day compared with 5–7 days of treatment with allopurinol in pediatric patients with high risk for TLS. In addition, several single-arm studies conducted in Europe, North America, Australia, and Asia have evaluated the 0.20 mg/kg dose of rasburicase for up to 7 days in pediatric and adult patients with high risk for TLS [17–21]. In line with our findings and those of Goldman et al. [12], these studies also reported numerically greater response rates (based on normalization of uric acid concentration) of 97–100% with rasburicase 0.20 mg/kg.

This is the first report to comprehensively assess rasburicase-related AEs occurring before the start of chemotherapy in pediatric patients. The majority of AEs reported during the treatment period were judged to be related to the underlying malignancies or chemotherapy by the investigators, with a low incidence of rasburicase-related AEs. Only two rasburicase-related AEs, including one hypersensitivity reaction, were observed before the start of chemotherapy in the rasburicase 0.15 mg/kg group. Most rasburicase-related AEs observed after the start of chemotherapy had a similar profile to those related to the underlying malignancies or chemotherapy. Patients who receive chemotherapy for hematologic malignancies are often exposed to risk of renal dysfunction. In the present study, renal parameters such as serum creatinine were not aggravated until completion of chemotherapy, suggesting that rasburicase might preserve renal function during induction chemotherapy.

Interestingly, new guidelines regarding the management of patients at risk of developing TLS and its prevention have recently been published [22]. Prevention strategies, including hydration and prophylactic rasburicase in high-risk patients, hydration plus allopurinol or rasburicase for intermediate-risk patients, and close monitoring for low-risk patients, are advised [22]. In addition, the guidelines advise aggressive hydration and diuresis plus allopurinol or rasburicase for hyperuricemia as primary management of established TLS.

An observational study has shown that treatment with rasburicase according to this new guideline is effective in preventing and controlling hyperuricemia and TLS in children with hematologic malignancies [23]. The study reported that the duration of rasburicase treatment should be tailored to the duration and intensity of tumor cell lysis in the patient by closely monitoring clinical chemistry. The superiority of rasburicase in comparison with allopurinol for the prophylaxis and treatment of hyperuricemia in children with leukemia and lymphoma has been demonstrated [24]. Rasburicase, administered at a dose of 0.20 mg/kg for 5 consecutive days, resulted in a rapid and significant decrease in uric acid levels after 4 h [24], in line

with the findings reported in the current study. Rasburicase was also a more potent and more rapid uricolytic agent than allopurinol.

As rasburicase is a recombinant protein, antibodies can be produced against this agent. However, the clinical implication of such anti-rasburicase antibodies is unknown. In this trial, anti-rasburicase antibody production was reported in one patient on day 29, however, this patient did not experience a hypersensitivity reaction during the study. None of the patients had any anti-rasburicase antibodies on day 8. In previous studies in which rasburicase was administered to patients with cancer, although a small number of patients were shown to have anti-rasburicase antibodies, production of the antibody was not associated with the clinical status of the patients or the occurrence of AEs, including hypersensitivity reactions [25]. Goldman et al. [12] reported no cases of rasburicase antibody production in the US pediatric study using rasburicase 0.20 mg/kg, whereas Pui et al. [26] reported antibody production in 17 of 121 children and young adults treated with rasburicase 0.15 or 0.20 mg/kg. Other studies evaluating rasburicase did not assess rasburicase antibody production [18–21]. The production of anti-SCP antibody was also reported in one patient before the first administration of rasburicase. In this patient, a hypersensitivity reaction was not experienced during this study. This suggests that there was no correlation between the presence of anti-rasburicase or anti-SCP antibodies and the occurrence of hypersensitivity reactions in this study. However, because of the limited number of patients with antibody production in the current study, further studies are required in order to confirm this finding.

The pharmacokinetic data obtained in this study support the premise of dose proportionality of rasburicase, with only slight drug accumulation during 5 days of treatment. These data are consistent with the known pharmacokinetic profile of rasburicase in Western populations [26], suggesting that there is no ethnic variation in terms of the pharmacokinetic profile of rasburicase. Based on the results presented here, a daily rasburicase dose of 0.20 mg/kg might be recommended, particularly for patients who are more seriously ill and at high risk of developing TLS. However, as only a small sample size was studied in the present study and no comparator or placebo arm was included for comparison, further studies are needed to confirm the optimal dose of rasburicase for patients in different risk categories.

In conclusion, this study provides further evidence that rasburicase is highly effective in the control of hyperuricemia, a component of TLS, in pediatric patients undergoing chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma or acute leukemia. The study also demonstrates that rasburicase is safe and well tolerated when administered before the start of chemotherapy in this group of patients.