

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-59
	成分名 (一般名)	ビノレルビン酒石酸塩
	販売名	ナベルビン注 10、ナベルビン注 40
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B (ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。) にて実施され、結果がまとめられたもの <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	難治性小児肉腫
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	小児肉腫についてはビノレルビンとして、30 mg/m ² (体表面積) を1週間間隔で6週連続投与し、7週目、8週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者状態により適宜減量する。 経口シクロホスファミドと併用する場合にはビノレルビンとして25 mg/m ² (体表面積) を週1回3週連続して点滴静注し、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者状態により適宜減量する。

	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p>■小児に関する要望 (特記事項等) 第2回受付時の要望番号 II-180 と同一要望内容であり、今回国外で行われた第II相試験より得られた新たなエビデンスを追加して提出した。</p>
<p>希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>		<p>約 <u>75~90</u> 人 <推定方法> 肉腫は、全身の骨又は筋肉、結合組織、脂肪など実質臓器と支持組織である骨や皮膚を除いた軟部組織に発生する悪性腫瘍の総称である。肉腫は発生部位により多くの組織亜型があるが、主に骨肉腫、軟部肉腫に大別される^{企業-1,2,3)}。この診断分類を基に独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター小児がん情報サービスのホームページに掲載されている情報を用いて、まずは肉腫に大別される骨肉腫、軟部肉腫から小児肉腫の患者数を推定した。骨肉腫は小児の骨に発生する悪性腫瘍の中で最も頻度が高く、日本国内での罹患は1年間に約150人と報告されている。また、小児軟部肉腫は年間小児がんと診断される2,000~2,500人うちの5~6%にあたりと報告されていることから100~150人と算出される。よって、小児肉腫としては、年間250~300人と推定された^{企業-2)}。</p> <p>次に、難治性に該当する患者数を推定するにあたり、先述のとおり肉腫がさまざまな部位に発生し、得られる治療効果がさまざまであることから、平成23年度の小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された肉腫のうち登録割合が報告されている骨肉腫(2.9%)、黄紋筋肉腫(2.0%)及びユーイング肉腫(1.2%)の治療効果又は生存率について調査した^{企業-1,4)}。骨肉腫及びユーイング肉腫ファミリー腫瘍については、他の部位に転移がない場合、適切な治療により約70%が治癒するとされている。また、黄紋筋肉腫についても遠隔転移がある高リスク群の場合は、30未満~50%と報告されている。難治性とされる割合は少なくとも30%程度は存在すると考えられた^{企業-2,5)}。</p> <p>以上から、小児肉腫の推定患者数250~300人に難治性とされる割合30%を乗じると、要望された効能・効果「難治性小児肉腫」の対象患者数は75~90人と推定され、希少疾病用医薬品に該当すると考えられた。</p>

現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 （ <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 ） <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない （ <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし ） （特記事項等）
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし （開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u> ） 再発横紋筋肉腫を含む、難治性小児肉腫における本剤使用のエビデンスとしては、NCI（米国国立がん研究所）の包括的がん情報データベースである PDQ（Physician Data Query）において、再発横紋筋肉腫の治療として本剤を使用したレジメンがエビデンスレベル 3iiiDiv（限られた患者集団における第 II 相試験において、抗腫瘍効果を評価項目とした際の有効性が認められている）として記載され、また、NCCN（National Comprehensive Cancer Network; 世界の主要がんセンターで組織された NPO 団体）が公表している軟部組織肉腫のガイドラインにおいて、Category 2A（エビデンスレベルは高くないものの、NCCN のコンセンサスは形成されている）の推奨レベルとして本剤単独又はゲムシタビン、シクロホスファミド及びメトトレキサートとの併用により推奨されているが、他のガイドライン等には要望された効能・効果に関する記載が確認されなかった。さらに、海外主要 6 カ国においても、承認を有する国はなく、本剤の使用は探索的使用での報告があるのみである。 要望書にも記載のとおり、「小児固形腫瘍領域で欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬のエビデンス確立のための研究班」において、「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルビン+シクロホスファミド（VNR+CY）対テモゾロミド+エトポシド（TMZ+VP）ランダム化第 II 相試験」が現在実施されており、本剤を使用したレジメンにおける小児がん患者に対する安全性と有効性が検討されているが、現時点では登録終了後の経過観察期で最終的な試験成績は未解析である ^{要望-9} 。 本試験結果は、本剤の難治性小児肉腫における有用性を検討する上で、重要と考えられる。従って、本試験終了後にその時点での本剤使用に係る国内外のエビデンスを検討し、公知申請の可能性も含め検討をしたい。
「	1. 適応疾病の重篤性

医療上の必要性に係る基準への該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

■ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
□イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
□ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
□エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)
<要望書の記載内容>
小児肉腫に含まれる疾患は致命的である。

<企業の見解>
要望されている難治性小児肉腫は悪性腫瘍に含まれる疾患であり、他に代替治療のない致命的疾患である。

2. 医療上の有用性
□ア 既存の療法が国内にない
□イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
■ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
□エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)
<要望書の記載内容>
欧米等6ヵ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において特に横紋筋肉腫の再発・難治例に対する標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられるため、上記ウに該当すると考えた。

<企業の見解>
欧米等6ヵ国では承認されていないものの、米国におけるNCCNガイドライン及びNCI-PDQ、欧州におけるESMOガイドライン等の診療ガイドライン、並びに公表されている海外臨床試験成績等から、欧米等において特に横紋筋肉腫の再発・難治例に対する標準的療法に位置づけられる。本邦では、日本小児血液・がん学会より公表されている「小児がん診療ガイドライン」において本剤の記載がないものの、当該疾患の治療に対する国内外の医療環境に大きな相違はなく、難治性小児肉腫に対する本剤の有用性が期待でき得るため、上記ウに該当するものとする。

備考	
----	--

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	NAVELBINE® (Pierre Fabre Pharmaceuticals, Inc.)
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・局所進行あるいは転移性非小細胞肺癌のシスプラチン併用での 1 次治療 ・転移性非小細胞肺癌への単剤での 1 次治療
		用法・用量	単剤療法 推奨用量は NAVELBINE 30 mg/m ² であり、 静脈内より 6-10 分間で週 1 回投与する。 シスプラチン 100 mg/m ² との併用療法 本剤を 28 日間毎に NAVELBINE 25 mg/m ² を 1、8、15 及び 21 日目に静脈内投与ある いは 6-10 分間で点滴投与する。シスプラ チンは 1 日目のみ 100 mg/m ² で投与する。 シスプラチン 120 mg/m ² との併用療法 NAVELBINE 30 mg/m ² を週 1 回静脈内投与 あるいは 6-10 分間で点滴投与する。シス プラチンは 1 日目と 29 日目に 120 mg/m ² 投与し、その後 6 週間毎に投与する。
		備考	承認なし (2014 年 11 月 21 日現在)
	英国	販売名 (企業名)	NAVELBINE 10 mg / ml concentrate for solution for infusion (Pierre Fabre Limited)
		効能・効果	単剤あるいは併用での III/IV 期非小細胞肺癌 での 1 次治療 アントラサイクリン含有療法後の再発ある いは抵抗性の III/IV 期進行乳癌
		用法・用量	単剤療法は、通常用量 (25-30 mg/m ²) を 1 週間毎に静脈内投与する。 併用療法は、通常は 1 週間毎の通常用量

			(25-30 mg/m ²)での投与を維持する。あるいは頻度を3週間毎に1、5日目ないしは1、8日目に下げて投与する。
		備考	承認なし(2014年11月21日現在)
独国	販売名(企業名)	NAVELBINE 10 mg / 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung NAVELBINE 50 mg / 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (PIERRE FABRE PHARMA GmbH)	
	効能・効果	-非小細胞肺癌(III期、IV期) -アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法が奏功しなかった、又は両剤の適応とならなかったIV期の転移乳癌に対する単剤療法。	
	用法・用量	成人： 通常、単剤療法ではビノレルビンとして1回25~30 mg/m ² (体表面積)を1週間毎に静脈内投与する。 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、一般に、通常用量(25~30 mg/m ² (体表面積))を用いて投与頻度を下げる。例えば3週間毎に、1、5日目あるいは1、8日目など、治療疾患に対して有効性が確立されている治療計画に応じて投与する。	
	備考	承認なし(2014年11月21日現在)	
仏国	販売名(企業名)	NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon NAVELBINE 50 mg/5 ml, solution injectable en flacon (PIERRE FABRE MEDICAMENT)	
	効能・効果	・非小細胞肺癌 ・転移乳癌	
	用法・用量	単剤療法での通常用量は25~30 mg/m ² で、1週間毎に投与する。 併用化学療法では、一般に、通常用量(25~30 mg/m ²)で、投与頻度を下げる。例えば3週間毎に1、5日目あるいは1、8日目など、治療計画に基づいて投与する。	

		備考	承認なし（2014年11月21日現在）
	加国	販売名（企業名）	VINORELBINE TARTRATE FOR INJECTION (Teva Canada Limited)
		効能・効果	・進行非小細胞肺癌（単剤あるいは併用療法） ・標準（1次）治療後の転移乳癌 ・アントラサイクリンを含む補助療法後6ヵ月以内に再発した転移乳癌
		用法・用量	通常、初回用量はビノレルビン酒石酸塩 30 mg/m ² を毎週投与する。 投与方法は6-10分間の静脈内投与を推奨する。
		備考	承認なし（2014年11月21日現在）
	豪国	販売名（企業名）	NAVELBINE® Injection 10 mg/mL, 40 mg/4 mL, 50 mg/5 mL (Pierre Fabre Australia Pty Limited)
		効能・効果	標準療法後の進行乳癌（単剤あるいは併用療法） 進行非小細胞肺癌に対する単剤あるいは併用療法での1次療法 IB期以降の完全切除後の非小細胞肺癌に対するシスプラチンと併用療法
		用法・用量	成人： 進行乳癌及び進行非小細胞肺癌 ・単剤療法では、通常 25-30 mg/m ² を毎週静脈内投与する。 ・併用療法では、単剤と同一投与量で頻度を1、8日目あるいは1、5日目を3週間毎に下げて投与する。 切除非小細胞肺癌（IB期以降） IB期以降の完全切除後の非小細胞肺癌に対するシスプラチン併用では、初回用量として NAVELBINE® 25-30 mg/m ² を16週間にわたり1週間毎に静脈内投与する。シスプラチンは、1、29、57及び85日目に100 mg/m ² を1時間かけて静脈内投与する。
		備考	承認なし（2014年11月21日現在）
	欧米等6か国での標準	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	

<p>的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<p>[欧米等6か国での標準的使用内容]</p>	
		<p>欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>
	<p>米国</p>	<p>ガイドライン名</p> <p>① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft tissue sarcoma ver. 2. 2014. 企業-6)</p> <p>② National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment. Date of last modified, 29 Oct 2014 企業-7)</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>①NCCNはA)、B)、D)、E)及びF)、②PDQはA)-D)を引用。</p> <p>A) <u>横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫</u></p> <p>B) <u>横紋筋肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍、繊維形成小円形腫瘍、滑膜肉腫</u></p> <p>C) <u>横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部肉腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、髄芽腫</u></p> <p>D) <u>横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部肉腫、末梢神経上皮腫</u></p> <p>E) 類腱腫、線維腫症</p> <p>F) 切除不能又は転移性軟部組織肉腫</p>	
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>A) <u>ビノレルビン 30 mg/m²を3週間1サイクルとして1及び8日目に投与</u></p> <p>B) <u>ビノレルビン 25 mg/m²を4週間1サイクルとして1、8及び15日目に投与</u> <u>シクロホスファミドは25 mg/m²を28日日間連日経口投与</u></p> <p>C) <u>ビノレルビン 25 mg/m²を4週間1サイクルとして1、8及び15日目に投与</u> <u>シクロホスファミドは25 mg/m²を28日日間連日経口投与</u></p> <p>D) <u>ビノレルビン 30 mg/m²を毎週1回6週間連続投与し、2週間休薬を繰り返す。</u></p> <p>E) ビノレルビンを20 mg/m²を毎週、メトトレキサート50 mgを週に1回静脈内投与</p> <p>F) ビノレルビン25 mg/m²及びゲムシタピン800 mg/m²をそれぞれ1日目及び8日目に投与し1週間休薬する、3週を1サイクルとする。</p>	

		ガイドラインの根拠論文	A) Casanova M et al. Cancer 94: 3263-68, 2002. 要望-3) B) Casanova M et al. Cancer 101: 1664-71, 2004. 要望-4) C) Minard-Colin V et al. Eur J Cancer 48:2409 -16, 2012. 要望-5) D) Kuttesch JF et al. Ped. Blood Cancer 53: 590-593, 2009. 要望-6) E) Weiss AJ et al. Am J Clin Oncol 22: 193-5, 1999. 企業-8) F) Dileo P et al. Cancer 2007; 109: 1863-9. 企業-9)
		備考	
	英国	ガイドライン名	欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の診療ガイドライン Annals of Oncology 25 (S3): iii 102-iii112, 2014: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 企業-10)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	類腱腫、線維腫症
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ビノレルビンを 20 mg/m ² を毎週、メトトレキサート 50 mg を週に 1 回静脈内投与
		ガイドラインの根拠論文	Weiss AJ et al. Am J Clin Oncol 22: 193-5, 1999 企業-8)
		備考	ESMO Bone Sarcoma の治療ガイドラインにはビノレルビンの記載なし
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	

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

	所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	不明

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

公表文献はPubMedにて、以下の検索式で検索した。

("vinorelbine"[Supplementary Concept] OR "vinorelbine"[All Fields]) AND

("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]) 2014年11月時点

得られた結果のうち、小児悪性固形腫瘍を対象とした論文及びガイドラインで引用されている論文を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. Cancer. 2004 Oct 1; 101(7): 1664-71. 要望-4)

ガイドラインの根拠論文：B（NCCN guideline ver. 2 2014 及び NCI-PDQ）

試験タイプ：経口少量シクロホスファミドの併用療法におけるビノレルビンの用量設定と併用療法の安全性を評価する探索的試験。

方法：18例の手術不能又は他の有効な治療法が無い進行小児肉腫患者（RMS 9例、悪性末梢神経鞘腫瘍 [MPNST] 2例、線維形成小円形細胞腫瘍 [DSRCT] 2例、滑膜肉腫 [SS] 2例、non-RMS 3例）を対象とした。

用法・用量はシクロホスファミドを 25 mg/m² に固定して 28 日間連続経口投与した。ビノレルビンは 1 週間間隔で 3 週連続経静脈投与し、4 週目は休薬とする 28 日を 1 サイクルとしてこれを反復投与した。ビノレルビンの投与量は 15 mg/m² から開始して 5 mg/m² ずつで増量し 3+3 デザインにより MTD を検討した。最初の 2 コースで発現した Grade4 の好中球減少、Grade4 の血小板減少及び Grade3 あるいは 4 の非血液毒性を DLT と定義した。また前回の投与日から 6 週間以内に次コースが開始できなかった場合及び Day8 あるいは 15 のビノレルビンの投与が毒性のため施行できなかった場合も DLT と定義した。有効性の評価は RECIST ver. 1.0 を用いた。

結果：対象症例の年齢中央値は 12 歳（2-23 歳）であり、計 90 コースの治療が行われた。

有効性について、測定可能病変をもつ 17 例を評価対象とした。1 例（6%）に CR（RMS）、6 例（35%）に PR（2 例 RMS、1 例 DSRCT、1 例 SS、2

例 non-RMS)、4 例 (24%) に 2 ヶ月以上の SD (2 例 RMS、1 例 SS、1 例 non-RMS) を認めた。

臨床推奨用量について、ビノレルビン 25 mg/m² の投与まで DLT の出現は認めず 30 mg/m² の投与で Grade4 の好中球減少が 5 例中 2 例で認められたため MTD と判断した。確認のため、25 mg/m² コホートで更に 3 例の検討を行った結果 DLT は認められず、当該用量が臨床推奨用量と判断された。安全性について、Grade3 あるいは 4 の好中球減少は 17 例中 13 例 (72%)、治療コースとして 90 コース中 43 コース (48%) において認められた。25 mg/m² の投与では Grade3 あるいは 4 の好中球減少が治療コースとして 41 コース中 15 コース (37%) で認められ、Grade4 も治療コースとして 41 コース中 2 コースで認めたが発現したのは 3 コース以降のため DLT とは判断されなかった。好中球減少症発現期間中に呼吸器感染症を合併した 1 例のみが入院治療を必要とした。Grade3 又は 4 の血小板減少及び貧血は認めなかった。また、Grade3 以上の非血液毒性も認めなかった。以上より、シクロホスファミド及びビノレルビン併用療法は忍容性が確認され、再発性肉腫に有効性を示す可能性が示唆された。

2) Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. Cancer. 2002 Jun 15; 94(12): 3263-8. 要望-3)

ガイドラインの根拠論文：A (NCCN guideline ver. 2 2014 及び NCI-PDQ)

試験タイプ：1988 年 9 月から 2001 年 8 月まで単施設で登録された前治療歴を有する進行小児肉腫患者に対するビノレルビンの安全性と有効性を検討する。

方法：前治療歴を有する 33 例の進行小児肉腫患者 (RMS 13 例、non-RMS 5 例、ユーイング肉腫 [EWS] 9 例及び肉腫 [OS] 6 例) を対象とした。

用法・用量はビノレルビン 30 mg/m² を 1 週間間隔で 2 週連続して経静脈投与し、3 週目は休薬。21 日を 1 サイクルとして反復投与した。

結果：対象症例の年齢中央値は 16 歳 (2-29 歳) であった。計 178 コースの化学療法が施行された。

有効性について、28 例が有効性の評価が可能であった。8 例 (28.6%) に PR (6 例 RMS、1 例 OS、1 例 EWS) 及び 10 例 (35.7%) に SD (2 例 RMS、3 例 non-RMS、2 例 OS、3 例 EWS) を認めた。PR 症例の平均奏効期間は 10 ヶ月であった。

安全性について、63%に Grade3-4 の好中球減少を認めた。非血液毒性は 1 例に麻痺性イレウスが認められた他は Grade2 以下であり、重篤な有害事象は発現しなかったが、末梢静脈から投与された 16 例中 5 例 (31%) に静脈炎を認めた。また、放射線療法を併用しても毒性の増強は認めなかった。以上より、ビノレルビンは前治療歴を有する進行小児肉腫患者に対しても忍容性が確認され、特に横紋筋肉腫に対して有望な薬剤であることが示唆

された。

3) Phase II evaluation of intravenous vinorelbine (Navelbine) in recurrent or refractory pediatric malignancies: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53: 590-3. 要望-6)

ガイドラインの根拠論文：D (NCCN guideline ver. 2 2014 及び NCI-PDQ)

試験タイプ：前治療歴を有する小児及び若年成人の進行固形癌患者に対するビノレルビンの忍容性と有効性を検討するために COG が行った第 II 相試験。

方法：前治療歴を有する 50 例の進行小児がん患者（肉腫 20 例、脳腫瘍 22 例、神経芽腫 [NB] 8 例）を対象とした。

用法・用量はビノレルビンを週 1 回 6 週間連続して経静脈投与し 2 週間休薬する、8 週を 1 サイクルとして反復投与した。当初の 35 例はビノレルビンを 1 回あたり 33.75 mg/m² 投与したが、25 例で Grade3 又は 4 の好中球減少症を認めたため、残りの 15 例においては 1 回あたりの投与量を 30 mg/m² で実施した。

結果：対象例の年齢中央値は 10 歳（1-25 歳）であった。

有効性について、1 例（2%）に CR（横紋筋肉腫 [RMS]）、5 例（10%）に PR（RMS 3 例及び脳腫瘍 2 例）、15 例（30%）に SD（RMS 6 例、non-RMS 3 例、脳腫瘍 3 例及び NB 3 例）を認めた。

安全性について、33.75 mg/m² で投与された 35 例中 25 例（75%）に grade3 又は 4 の好中球減少を認め 26%に次コースの治療開始延期や減量が必要であった。そのため 30 mg/m² に減量され試験が継続された。減量後の 15 例中 10 例（67%）に grade3 又は 4 の好中球減少を認めたものの、投与スケジュール遅延や投与量の減量は認められなかった。また、20%に貧血を認め、8%に Grade3 の知覚神経障害を認めた。なお、治療関連死は認められなかった。

4) Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. *Am J Clin Oncol* 1999; 22(2): 193-5. 企業-8)

ガイドラインの根拠論文：E (NCCN guideline ver. 2 2014)

試験タイプ：未治療もしくはビンブラスチン及びメトトレキサート併用療法治療歴を有するデスマイド腫瘍又は繊維腫瘍患者を対象に、ビノレルビン及びメトトレキサート併用療法における有効性及び安全性を検討。

方法：17 例の未治療もしくはビンブラスチン及びメトトレキサート併用療法治療歴を有するデスマイド腫瘍又は繊維腫瘍患者を対象とした。

用法・用量はビノレルビン及びメトトレキサートを週 1 回経静脈投与し、PR もしくは CR を認めた場合は、最大縮小効果が認められた時点から 3 ヶ月後まで反復投与した。なお、16 週の時点で有効性が認められなかった場合は、治療中止もしくは他治療への移行を実施した。初回はメトトレキ

サートを1回あたり 50 mg/m² 及びビノレルビンを1回あたり 20 mg/m² 投与することとし、有害事象が発現した場合には適宜減量することとした。

結果：対象患者の年齢は10歳から29歳であった。

有効性について、3例(17.6%)にCR、7例(41.2%)にPR、6例(35.3%)にMR (mixed response) 又はNC (no change) を認め、奏効率は58.8% (※論文では60%と表記) であった。

安全性について、80%の患者で原疾患に伴う疼痛が認められた。また16%の患者に末梢神経障害が発現したが、治療完遂を妨げるものではなかった。ビンブラスチン投与において問題となる末梢神経障害は、ビノレルビンに置換することで軽減でき、また、有効性は同等以上であり、ビノレルビン及びメトトレキサート併用療法の有用性が認められた。

5) Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: Good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma - A report from the Societe Francaise des Cancers et leucemies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). Eur J Cancer 2012; 48(15): 2409-16. 要望-5)

ガイドラインの根拠論文：C (NCI-PDQ)

試験タイプ：再発難治性の小児及び若年成人固形腫瘍に対するビノレルビンと経口少量シクロホスファミドの併用療法の有効性、安全性とPK (薬物動態) を評価する第II相試験。

方法：評価可能病変を有する117例の難治性小児悪性固形癌患者 (RMS 50例、non-RMS 18例、NB 16例、OS 10例、EWS 16例及び髄芽腫 [MB] 7例) を対象とした。

用法・用量は、ビノレルビン 25 mg/m² を週1回、3週連続投与し、4週目は休薬する。また、シクロホスファミドは 25 mg/m² を28日間連続経口投与し、両剤ともに28日を1サイクルとしてこれを反復投与した。初期の7例はビノレルビンの投与量を 30 mg/m² としたがパイロット試験の結果に則り 25 mg/m² に減量して継続した。

抗腫瘍効果は2サイクル毎にWHO criteria で評価した。また、有害事象はNCI-CTC ver. 2.0 で評価した。

4歳～15歳の18例の患者を対象に、1コース目と2コース目にビノレルビンのPKを評価し成人(63例)と比較検討した。

結果：対象症例の年齢中央値は12歳(1-24歳)で、計334コースの化学療法が施行された。

有効性について、50例のRMSにおけるORR (objective response rate : CR+PR) は36% (95%CI, 23-49%) (18/50) でCRが8% (4/50)、PRが28% (14/50) 認められた。またSDは24%であった。EWS、non-RMS、NBにおけるORRは各々12% (2/16)、6% (1/18)、6% (1/16) であった。

また EWS、non-RMS、NB おける SD は各々19% (3/16) 、33% (6/18) 、13% (2/16) であった。OS と MB においては PR 以上の有効例を認めなかった。

治療強度について、117 例で計 334 コース (中央値 2 コース) が施行された。評価可能な 330 コース中 105 コース (46 例) において、抗がん剤の減量又は一時休薬を必要とした。減量又は休薬の主な要因は血液毒性であった。7 日以上の治療延期を必要とした患者は 9%で治療コースは 4%にとどまった。試験中止の理由は原疾患の増悪 85 例、有効性の欠如 4 例、血液毒性 1 例、放射線療法のため 2 例、外科的切除術による標的病変の消失 3 例及び同意撤回 2 例であった。

安全性について、45/117 例 (38%) 、66/330 コース (20%) において Grade3/4 の好中球減少を認めた。そして 18/117 例 (15%) 、21/330 コース (7%) において発熱性好中球減少性を認めた。Grade3/4 の貧血は 17/117 例 (15%) 、25/330 コース (7%) において認め、Grade3 の血小板減少は 5/117 例 (4%) 、5/330 コース (1%) であった。Grade3/4 の非血液毒性として食欲不振、無力症、末梢神経障害、嘔吐、鼻出血、低ナトリウム血症、粘膜炎、腹腔内出血及び好中球減少を伴わない感染を認めた。末梢神経障害は 3 例に認められたが、他の有害事象は 2 例以下にとどまった。なお、試験期間中の治療関連死は認めなかった。

PK について、体表面積によりビノレルビンの投与量を決定した場合、4 歳から 15 歳までの小児のビノレルビンのクリアランス ($L/h/m^2$) は 1 コース目が 24.1 ± 7.29 [10.4-38.5]、2 コース目が 22.3 ± 5.46 [12.1-30.0]であり、成人の 25.9 ± 6.0 [12.5-40.8]と比較して差は認められなかった。また AUC ($h \cdot ng/mL$) についても、小児の 1 コース目が 1149 ± 446 [661-2347]、2 コース目が 1175 ± 994 [843-2087]に対し、成人では 1023 ± 273 [613-2001]と同等であったことから、ビノレルビンのクリアランスと年齢には相関が認められなかった。

6) Gemcitabine and Vinorelbine Combination Chemotherapy for Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: Results of a Phase II Trial. Cancer 2007; 109: 1863-69. 企業⁹⁾

ガイドラインの根拠論文：F (NCCN guideline ver. 2 2014)

試験タイプ：前治療歴を有する切除不能又は転移性軟部組織肉腫患者に対するビノレルビン及びゲムシタビンの忍容性と有効性を検討するための第 II 相試験。

方法：前治療歴を有する切除不能又は転移性軟部組織肉腫患者 40 例を対象とした。用法・用量は Day 1 及び Day 8 にビノレルビン $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ 及びゲムシタビン $800 \text{ mg}/\text{m}^2$ をそれぞれ、10 分間及び 90 分間点滴静脈注射し 1 週間休薬する、3 週を 1 サイクルとして反復投与した。又、特定の患者には Day

1 及び Day 15 に投与し、4 週を 1 サイクルとして反復投与した。PD 又は許容できない毒性が発現するまで繰り返し反復投与を行った。

結果：対象年齢の中央値は 52 歳（22-77 歳）であった。ゲムシタビン及びビノレルビンは、延べ 248 サイクル投与が行われた。有効性については、評価可能な 40 例において 10 例（25%）に効果が認められた。内訳は CR が 1 例（2.5%）、PR が 4 例（10%）、SD が 5 例（12.5%）であった。安全性については、40 例中 20 例（50%）に Grade 3 もしくは 4 の血液毒性が発現した。最も頻度の高い副作用は、Grade 3 の好中球減少症であった。発熱性好中球減少症は 5%未満であった。

<日本における臨床試験等※>
報告なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1)

（3）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition, 2011; edited by Pizzo PA, Poplack DG. Lippincott Williams & Wilkins^{要望-7)}

Section 4 Chapter 31 Rhabdomyosarcoma

p940-2 進行再発の黄紋筋肉腫（RMS）への有効性が示されているユニークな PK プロファイルを持つ半合成ビンカアルカロイドであり、近年ハイリスクの RMS 患者での臨床試験が行われている薬剤として記載されている（単剤）。また、低投与量のシクロホスファミドとの併用療法が軟部肉腫における維持療法として臨床試験が実施されていると紹介されている^{要望-4)}。

2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer : Principles & Practice of Oncology 9th edition. 2011^{企業-11)}

Chapter 115:Soft Tissue Sarcoma: MANAGEMENT BY PRESENTATION STATUS, EXTENT OF DISEASE, AND ANATOMIC LOCATION: Multimodal Management of Advanced Disease: Recommendations for Patients with Advanced Disease

p1572 Angiosarcoma（血管肉腫）に有効性を示す可能性のある薬剤の一つとしてビノレルビンが記載されている。

<日本における教科書等>

記載なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国 : National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft tissue sarcoma ver. 2. 2014 ^{企業-6)}

(原文記載内容)

SARC-E 1-2 OF 6

SYSTEMIC THERAPY AGENTS AND REGIMENS WITH ACTIVITY IN SOFT TISSUE SARCOMA SUBTYPES (NON-SPECIFIC)^{a,b,6}

Soft Tissue Sarcoma Subtypes with Non-Specific Histologies^{d,e}		GIST^h	Desmoid Tumors (Aggressive fibromatosis)
Combination regimens <ul style="list-style-type: none">• AD (doxorubicin, dacarbazine)¹⁻⁴• AIM (doxorubicin, ifosfamide, mesna)³⁻⁶• MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)^{3,4,7,8}• Ifosfamide, epirubicin, mesna⁹• Gemcitabine and docetaxel^{10,11}• Gemcitabine and vinorelbine¹²• Gemcitabine and dacarbazine¹³	Single agents <ul style="list-style-type: none">• Doxorubicin^{3,4,14}• Ifosfamide^{9,15}• Epirubicin¹⁶• Gemcitabine• Dacarbazine• Liposomal doxorubicin¹⁷• Temozolomide^{f,18}• Vinorelbine¹⁹• Pazopanib^{1,g,20}	<ul style="list-style-type: none">• Imatinib^{21,22}• Sunitinib²³• Regorafenib²⁴ Disease progression after imatinib, sunitinib, and regorafenib <ul style="list-style-type: none">• Sorafenib²⁵⁻²⁷• Nilotinib^{28,29}• Dasatinib³⁰ (for patients with D842V mutation)	<ul style="list-style-type: none">• Sulindac³¹ or other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) including celecoxib• Tamoxifen ± Sulindac^{32,33}• Toremitene³⁴• Methotrexate and vinblastine³⁵• Low-dose interferon³⁶• Doxorubicin-based regimens³⁷⁻³⁹• Imatinib^{40,41}• Sorafenib⁴²• Methotrexate and vinorelbine⁴³• Liposomal doxorubicin⁴⁴
Non-Pleomorphic Rhabdomyosarcoma Combination regimens <ul style="list-style-type: none">• Vincristine, dactinomycin, cyclophosphamide⁴⁵• Vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide⁴⁶• Vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide alternating with ifosfamide and etoposide⁴⁷• Vincristine, doxorubicin, ifosfamide⁴⁸• Cyclophosphamide and topotecan^{49,50}• Ifosfamide and doxorubicin⁵¹		<ul style="list-style-type: none">• Ifosfamide and etoposide⁵²• Irinotecan and vincristine^{53,54}• Vincristine and dactinomycin⁵⁵• Carboplatin and etoposide⁵⁶• Vincristine and low-dose cyclophosphamide⁵⁷• Vincristine, irinotecan, temozolomide⁵⁸	Single agents <ul style="list-style-type: none">• Doxorubicin⁵⁹• Irinotecan^{53,60}• Topotecan⁶¹• Vinorelbine⁶²• High-dose methotrexate^{i,63}

Pigmented Villonodular Synovitis/Tenosynovial Giant Cell Tumor (PVNS/TGCT)

• Imatinib⁶⁴

Angiosarcoma

- Paclitaxel^{65,66}
- Docetaxel
- Vinorelbine
- Sorafenib⁶⁷
- Sunitinib⁶⁸
- Bevacizumab⁶⁹
- All other systemic therapy options as per Soft Tissue Sarcoma Subtypes with Non-Specific Histologies (SARC-E 1 of 6)

Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma

- Bevacizumab and temozolomide⁷⁰
- Sunitinib^{71,72}

(点線部が該当箇所)

ビノレルビンは単剤で進行、転移性、再発あるいは不応な軟部肉腫あるいは血管肉腫に有効性を示した。

(血管肉腫の出典は不明、それ以外の根拠論文は、「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況」の項に記載した)。

2) 米国 : National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood

Rhabdomyosarcoma Treatment. (Date of last modified, 29 Oct 2014) 企業-7)

(原文記載内容)

•Single-agent vinorelbine. In one phase II trial, four of eleven patients with recurrent rhabdomyosarcoma responded to single-agent vinorelbine.[19] In another trial, 6 of 12 young patients (aged 9–29 years) had a partial response.[20]

•Vinorelbine and cyclophosphamide. In a pilot study, three of nine patients with rhabdomyosarcoma had an objective response.[21] In a phase II study in France (N = 50), children with recurrent or refractory rhabdomyosarcoma were treated with vinorelbine and low-dose oral cyclophosphamide. Four complete responses and 14 partial responses were observed, for an objective response rate of 36%.[22][Level of evidence: 3iiiDiv]

(和訳)

・第 II 相試験で、再発横紋筋肉腫の患者 11 例中 4 例がビノレルビン単剤に対して反応を示した。別の試験では、若年患者（9～29 歳）の 12 例中 6 例が部分寛解となった。

・シクロホスファミドとの併用療法のパイロット試験で、横紋筋肉腫の患者 9 人中 3 人に客観的反応がみられた。フランスの第 II 相試験（N = 50）では、再発又は難治性の横紋筋肉腫の小児が、ビノレルビン及び低用量経口シクロホスファミドによる治療を受けた。完全奏効が 4 例及び部分奏効が 14 例に認められ、客観的奏効率は 36%であった。[エビデンスレベル：3iiiDiv]

3) 欧州：Annals of Oncology 25 (Suppl 3): iii 102-12, 2014: Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 企業-10)

(原文記載内容)

For progressing cases, optimal strategy needs to be individualized on a multidisciplinary basis and may consist of surgery (without any adjuvant therapy), radiation therapy, observation, isolated limb perfusion (if the lesion is confined to an extremity) or systemic therapy (see below) [56] [V, B]. Systemic therapies include: hormonal therapies (tamoxifen, toremifene and Gn-RH analogues), non-steroidal anti-inflammatory drugs; low-dose chemotherapy, such as methotrexate + vinblastine or methotrexate + vinorelbine; sorafenib; imatinib; interferon; full-dose chemotherapy (using regimens active in sarcomas, including liposomal doxorubicin) [57–63]. It is reasonable to employ the less toxic therapies before the more toxic ones in a stepwise fashion. A comprehensive clinical judgment of progression should be used. Hormonal contraception should be discussed with the patient, and definitely stopped in case of progressing disease.

(要約)

類腱腫型繊維腫瘍が進行した症例に対する一つの治療法としてメトトレキサートとビノレルビンとの低用量での併用療法が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>
記載なし

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

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

今回要望されている「難治性小児肉腫」に対するビノレルビン（以下、本剤。）を用いた治療法は、米国では NCCN ガイドライン及び NCI-PDQ に、欧州では ESMO ガイドラインにも治療の選択肢として最近記載された。一方、本邦における各種ガイドラインには、現段階においては本剤を用いた治療法に関する記載はない。

国内外の治療環境の違いに大きな差異は無いことから本邦においても有用性が期待されるものの、国内での使用実績等の報告が無く、「難治性小児肉腫」に対する有効性が確立されているとは現時点で判断できない。

<要望用法・用量について>

単剤投与で要望されている本剤 30 mg/m^2 の用量については、米国では NCCN ガイドライン及び NCI-PDQ で記載されている用量であり、欧米 6 ヶ国において要望されている効能・効果とは異なるものの成人で承認されている用量範囲内である。一方、国内においては、小児に対してはこれまでの使用前例の無い用量であり、成人に対する承認用量は 25 mg/m^2 までであるため、要望されている用量 30 mg/m^2 の忍容性は確認できていないと判断し当該要望用量の日本人小児における妥当性は慎重に検討する必要があると考える。

一方、併用投与で要望されている本剤 25 mg/m^2 と経口シクロホスファミドについては、現在、国内の班研究「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルビン+シクロホスファミド（VNR+CY）対テモゾロミド+エトポシド（TMZ+VP）ランダム化第 II 相試験」で安全性及び有効性が検討中であり、日本人小児における用法・用量の妥当性は現段階では判断はできないが、得られた結果によって再度判断したい^{要望-9)}。

なお、本併用療法の妥当性を判断する際には、現在実施中の班研究による試験が経口シクロホスファミドとの併用であることからシクロホスファミドの用法・用量の妥当性についても別途判断する必要があると考える。

<臨床的位置づけについて>

海外主要 6 ヶ国において承認を有する国はないが、再発横紋筋肉腫を含む、難治性小児肉腫における本剤使用のエビデンスとしては、NCI-PDQにおいて、再発横紋筋肉腫の治療として本剤を使用したレジメンがエビデンスレベル 3iiiDiv (限られた患者集団における第 II 相試験において、抗腫瘍効果を評価項目とした際の有効性が認められている) として記載されている。また、NCCN ガイドラインにおいて、Category 2A の推奨レベルとして本剤単独又はゲムシタビン、シクロホスファミド及びメトトレキサートとの併用により推奨されているが、他のガイドライン等には要望された効能・効果に関する記載が確認されなかった。本剤の使用は探索的使用での報告があるのみである。

国内においては、前述のとおり「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルビン+シクロホスファミド (VNR+CY) 対テモゾロミド+エトポシド (TMZ+VP) ランダム化第 II 相試験」が実施中であり、難治性小児肉腫患者における本剤の有用性について検討中である^{要望-9)}。今後、この結果を基に国内ガイドラインへの記載も検討され、将来的に国内においても治療の選択肢の一つになると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

今回要望されている「難治性小児肉腫」に対して、単剤投与で要望されている本剤 30 mg/m²については、海外の成人における承認用量の範囲内で使用されている。国内の成人における承認用量は 25 mg/m²であるため、小児に対して成人の承認用量を上回る 30 mg/m²を投与することの妥当性については、より慎重に検討する必要があると考える。しかしながら、本剤の国内における投与対象患者数が極少数であることを考慮すると、臨床試験等の臨床研究の実施は極めて困難であると考えられる。

併用投与で要望されている本剤 25 mg/m²と経口シクロホスファミドについては、前述のとおり「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療ビノレルビン+シクロホスファミド (VNR+CY) 対テモゾロミド+エトポシド (TMZ+VP) ランダム化第 II 相試験」が現在実施されており、本剤を使用したレジメンにおける小児がん患者に対する安全性と有効性を検討中である^{要望-9)}。本試験結果は、本剤とシクロホスファミドとの併用投与時の難治性小児肉腫における有用性を検討する上では、新たな試験の必要はないと考えられる。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

要望-3) Casanova M et al. Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2002; 94(12): 3263-3268.

要望-4) Casanova M et al. Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. *Cancer* 2004; 101(7): 1664-1671.

要望-5) Minard-Colin V et al. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: Good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma - A report from the Societe Francaise des Cancers et leucemies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). *European journal of cancer* 2012; 48(15): 2409-16.

要望-6) Kuttesch JF et al. Phase II evaluation of intravenous vinorelbine (Navelbine) in recurrent or refractory pediatric malignancies: a Children's Oncology Group study. *Pediatric blood & cancer* 2009; 53(2): 590-593.

要望-7) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition, 2011; edited by Pizzo PA, Poplack DG. Lippincott Williams & Wilkins

要望-9) 小川淳. 再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としてのビノレルビン+シクロホスファミド対テモゾロミド+エトポシドランダム化第II相臨床試験平成24年度総括・分担研究報告書

企業-1) 川井章. 肉腫（サルコーマ） [Internet]. 国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 [updated 2014 Apr 28; cited 2014 Dec 8]. Available from: http://www.ncc.go.jp/jp/rcc/01_about/sarcome/index.html

企業-2) 軟部肉腫 [Internet]. © 2014 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター 小児がん情報サービス [updated 2014 Apr 22; cited; 2014 Dec 8]. Available from: http://ganjoho.jp/child/cancer/soft_tissue_sarcoma/index.html

企業-3) Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. Review The Epidemiology of Sarcoma. *Clinical Sarcoma Research*. 2012 Oct 2(14) [Internet]. © 2014 BioMed Central Ltd unless otherwise stated. Part of Springer Science+Business Media. [cited 2014 Dec 8]. Available from: <http://www.clinicalsarcomaresearch.com/content/2/1/14>

企業-4) 掛江 直子. 平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」分担研究報告書

企業-5) 細野亜古. 小児の肉腫 [Internet]. 国立がん研究センター東病院小児腫

瘍科・乳腺・腫瘍内科 [updated 2014 May 1; cited 2014 Dec 8]. Available from:
http://www.ncc.go.jp/jp/rcc/01_about/sarcome/sarcome04.html

企業-6) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft tissue sarcoma ver. 2. 2014.

企業-7) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®). [Internet]. National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) [updated 2014 Oct 29; cited 2014 Dec 10]. Available from:

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childrhabdomyosarcoma/HealthProfessional/page8/AllPages>

企業-8) Weiss AJ, Horowitz S, Lackmen RD. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. *Am J Clin Oncol* 1999;22(2):193-5

企業-9) Dileo P, Morgan JA, Zahrieh D, Desai J, Salesi JM, Harmon DC et al. Gemcitabine and Vinorelbine Combination Chemotherapy for Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: Results of a Phase II Trial. *Cancer* 2007;109:1863-9.

企業-10) The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25(Suppl 3): iii 102-12

企業-11) Singer S, Maki RG, O'Sullivan B. Soft Tissue Sarcoma. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 9th edition. 2011. p.1571-2