

(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	日本化薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II - 148
	成分名 (一般名)	ノギテカン塩酸塩 (ノギテカン)
	販売名	ハイカムチン [®] 注射用 1.1mg
	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 checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
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。)	難治性小児悪性固形腫瘍
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	難治性小児悪性固形腫瘍については、シクロホスファミドなどとの2剤併用療法の一剤として1日1回 0.6-0.75 mg/m ² を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。 併用薬剤の投与量目安： 1. シクロホスファミド 250 mg/m ² をハイカムチン投与日に併せて1日1回5日間連日点滴。 2. イホスファミド 1.2 g/m ² をハイカムチン投与日に併せて1日1回、5日間連日点滴。
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)	

<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>1) 現在、弊社は、グラクソ・スミスクライン社から本領域の開発権を取得していない。海外で承認がない適応症であるため、国内での開発権が得られない可能性が高い。</p> <p>2) トポテカン (TP) とシクロホスファミド (CPM) との併用療法は、海外の教科書、ガイドライン等で、高リスク神経芽腫、再発横紋筋肉腫、再発ユーイング肉腫等の難治性小児悪性固形腫瘍に対する治療の一つの選択枝として認知されている。しかし、ガイドライン等で本剤同様に治療の選択枝として挙げられている CPM、イホスファミド (IF)、シスプラチン、カルボプラチン、ビンクリスチン (VCR)、ドキシソルビシン、エトポシド等の薬剤は、いずれも本邦において小児悪性固形腫瘍の適応を取得していること、本剤と CPM の併用療法による治療効果が、海外の臨床試験成績をみても既存の治療効果を上回る成績が得られていないこと、さらに本剤と IF の併用療法も現在臨床試験が進行中であり、有用性も不明であることから、本剤の小児悪性固形腫瘍における臨床的位置づけは確立されていないものと判断する。</p> <p>以上より、本疾患に対する TP と CPM または IF の併用療法の医療上の有用性はそれほど高くなく、開発する意義は少ないと考えられる。</p>
<p>「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。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/>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</p> <p><input type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>成書 (新臨床腫瘍学 2009 年 改訂第 2 版)¹⁾によれば、主な小児悪性固形腫瘍である神経芽腫では、高リスク群の 5 年無イベント生存率は 50% 未満であり、また、横紋筋肉腫の転移例の 5 年生存率は 20~30% にとどまっている。従って、企業としては「ア」に該当すると考える。</p> <p>なお、要望者も、難治性症例は致死的との理由で「ア」に該当している。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p>

	<input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) シクロホスファミド (CPM) 等と本剤の併用療法は、海外の小児固形腫瘍 (神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫等) の特に再発/薬剤不応性の難治例に対する治療の選択枝の一つとして位置づけられている。しかし、現在、本邦では、本剤と同様に難治例の治療の選択枝の一つとして位置づけられているシスプラチン、カルボプラチン、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、エトポシド等、多くの薬剤が小児悪性固形腫瘍に対する適応を取得していることから、本剤の医療上の必要性はそれほど高いとは考えられない。そのため、「エ」に該当すると考える。
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)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
英国	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
独国	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
仏国	販売名 (企業名)	承認なし	

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	欧米等6か国での標準的使用状況 （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。）	<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か国での標準的使用内容]	
	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）		
米国	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	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		
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	
	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	
	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	
	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	

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>

1) Embase（検索実施日：2011年11月24日）

〔検索式及び結果〕

#1 'topotecan'/exp OR topotecan OR nogitecan OR 'hycamtin'/exp OR hycamtin

#2 'solid tumor'/exp/mj

#3 'neuroblastoma'/exp/mj

#4 'rhabdomyosarcoma'/exp/mj

#5 'ewing sarcoma'/exp/mj

#6 'small-round cell sarcoma' OR 'small round cell sarcoma'

#7 #2 or #3 or #4 or #5 or #6

#8 #1 and #7

#9 #8 AND ([child]/lim OR [adolescent]/lim)

#10 #9 AND 'clinical trial'/de = 75件

(注:「/exp」は統制語、「/mj」は、主要文献に限定、「[child]/lim OR [adolescent]/lim」は、1～17歳に限定、「clinical trial'/de」は臨床に限定)

2) PubMed（検索実施日：2011年11月24日）

〔検索式及び結果〕

#1 topotecan OR nogitecan OR hycamtin

#2 "solid tumor" OR "solid tumors"

#3 "Neuroblastoma"[Mesh]

#4 "Rhabdomyosarcoma"[Mesh]

#5 "Sarcoma, Ewing's"[Mesh]

#6 "SMALL-ROUND CELL SARCOMA" OR "SMALL ROUND CELL SARCOMA"

#7 #2 or #3 or #4 or #5 or #6

#8 #1 and #7

#9 #8 Limits: All Child: 0-18 years = 82件

(注：[Mesh]は統制語、#9はAll Childで限定)

3) JMEDPlus (検索実施日：2011年11月24日)

L1 SEARCH "固形腫瘍"/AL

L2 SEARCH "子供"/AL

L3 SEARCH L1 AND L2

L4 SEARCH ("NOGITECAN" OR "NSC-609669" OR "SKF-104864" OR "SKF-104864A" OR "TOPOTECAN" OR "トポテカン" OR "ノギテカン")/AL

L5 SEARCH (ハイカムチン OR hycamtin) /AL

L6 SEARCH L4 OR L5

L7 SEARCH L3 AND L6 = 38件

(注：/AL はキーワード(統制語も含む場合有り)、「固形腫瘍」&「子供」は統制語)

4) iyakuSearch (検索実施日：2011年11月24日)

固形腫瘍*(トポテカン+ハイカムチン+ノギテカン+topotecan+NK-211+NK-211+SKF-104864,SKF-104864A+SKF-104864,SKF-104864A+Hycamtin+ nogitecan) = 25件

注：(*はAND, +はORの意味)

[文献・成書等の選定理由の概略]

4つのデータベース (Embase、PubMed、JMEDPlus、iyakuSearch) を用いて文献検索を行った。これら検索結果の中で、ノギテカン (トポテカン：TP) とシクロホスファミド (CPM) またはイホスファミド (IF) との併用療法で、かつ、要望された用法・用量を含む前向き臨床試験であり、用法・用量、有効性及び安全性の結果が明確に記載された文献を選択した。その結果、海外における臨床試験として、P1試験1件、P2試験 (ランダム化試験2件を含む) 5件、P3 (ランダム化比較試験) 1件の併せて7件が抽出された。一方、日本における臨床試験としては、論文として報告されたものはなく、学会発表の1件のみであった。なお、これらは全てCPMとの併用療法の文献であり、要望者が記載したIFとの併用療法の文献はなかった。

以下、海外臨床試験7件と、本邦での学会発表1件の概要を記載する。

<海外における臨床試験等>

1) Saylor RL et al. J Clin Oncol. 1998; 16(3): 945-52.²⁾

小児悪性固形腫瘍 33 例を対象としたトポテカン (TP) とシクロホスファミド (CPM) 併用の PI 試験。評価項目は TP の MTD と DLT の決定。CPM 250 mg/m² の 1 回 30 分の 5 日間静脈内投与を固定し、TP は 0.6 mg/m² を開始用量として 2.0 mg/m² までの用量で 1 回 30 分の 5 日間静脈内投与を実施し、MTD を検討した。好中球数減少が DLT であった。G-CSF の投与で TP の用量は 0.75~2.0 mg/m² までの増量が可能となった。他の重要な副作用は貧血と血小板数減少であった。G3 以上の非血液毒性は認められなかった。奏効率は、ウィルムス腫瘍と神経芽腫で CR と PR 各 1 例、横紋筋肉腫および骨肉腫で PR 各 1 例であった。P2 試験では、CPM250 mg/m² + TP 0.75 mg/m² の 5 日間投与を好中球数減少の改善に G-CSF を使用しながら行うことが推奨された。

2) Saylor RL 3rd et al. J Clin Oncol. 2001; 19(15): 3463-9.³⁾

再発/不応性小児悪性固形腫瘍患者 91 例を対象とした P2 試験。主要評価項目は奏効率 (CR+PR)。評価可能 83 例に 307 コースが施行され、奏効例は、横紋筋肉腫 (10/15 例)、ユーイング肉腫 (6/17 例)、神経芽腫 (6/13 例)、骨肉腫 (2/18 例)、セルトリライディヒ細胞腫 (1/1 例) であった。307 コース中 G3/4 の副作用 (発現率) は、好中球数減少 (53%)、貧血 (27%)、血小板数減少 (44%) 及び感染 (11%) であった。G3 以上の非血液毒性は稀で、悪心・嘔吐 (2 コース)、直腸周囲粘膜 (1 コース)、トランスアミナーゼ上昇 (1 コース)、血尿 (2 コース) であった。

3) Walterhouse DO, et al. J Clin Oncol. 2004; 22(8): 1398-403.⁴⁾

転移横紋筋肉腫 (初回診断時 RMS 又は未分化肉腫) 患者 61 例を対象とした CPM と TP 併用療法による P2 試験。主要評価項目は奏効率 (CR+PR)。奏効率 (CR+PR) は 47% であった (CR : 3%、PR : 43%)。G3/4 の副作用は、白血球数減少 52%、好中球数減少 50%、貧血 37%。血小板数減少 22%、感染 17%、脱毛 7%、嘔気 7% であった。

4) Kretschmar CS, et al. J Clin Oncol. 2004; 22(20): 4119-26.⁵⁾

IV 期神経芽腫 102 例を対象としたパクリタキセル (PTX) 単剤、TP 単剤及び TP+CPM 併用療法のランダム化 P2 試験。主要評価項目は奏効率 (CR+PR+MR)。TP 単剤は、2.0 mg/m²/回を 5 日間投与で実施。TP+CPM 併用療法は、それぞれ CPM 250 mg/m² 及び TP 0.75 mg/m² であった。奏効率は、TP+CPM で 76%、TP 単剤で 67%、PTX 単剤で 25% であった。TP+CPM 併用療法での G3/4 副作用は、34 例中好中球数減少 27 例、血小板数減少 19 例、貧血 4 例、感染 18 例、ウイルス感染 1 例であった。

5) Bernstein ML, et al. J Clin Oncol. 2006; 24(1): 152-9.⁶⁾

30 歳以下の初発転移性ユーイング肉腫患者 117 例を対象とした P2 試験。TP 単剤 2.0~2.4 mg/m²/日×5 日間の治療完了後、CPM 250 mg/m²、TP 0.75

mg/m²を1回30分の5日間静脈内投与した。TP単剤での奏効率は8% (PR:3/36), CPMとTPの併用における奏効率は57% (PR:21/37)であった。TP単剤での安全性は、G4好中球数減少が16例、G4血小板数減少1例、G3感染2例及びG4下痢1例であった。CPMとTPの併用における安全性は、71コース中14コースでG3/4の好中球数減少が、G3発熱性好中球減少は4コース、G3の感染は2コース、71コース中5コースでG3/4血小板数減少が認められた。

6) London WB, et al. J Clin Oncol. 2010; 28(24): 3808-15.⁷⁾

不応性/再発神経芽腫119例を対象としたTP単剤群とTP+CPM群を比較したランダム化P2試験。TP単剤2.0 mg/m²/日×5日間、CPM 250 mg/m²+TP 0.75 mg/m²は1回30分の5日間静脈内投与した。奏効率 (CR+PR) は、TP単剤群で19% (11/59)、TP+CPM併用群で32% (18/57)であった (P=0.081)。PFSは併用群で有意に高かった (P=0.029)。OSは両群で有意差はなかった (P=0.72)。

重症感染はTP単剤群で32% (18/57)、TP+CPM併用群で19% (11/57)であった (P=0.20)。G3/4好中球数減少はTP単剤群で49% (28/57)、TP+CPM併用群で44% (25/57)であった (P=0.71)。G3/4血小板数減少はTP単剤群で61% (35/57)、TP+CPM併用群で60% (34/57)であった (P=1.0)。TP+CPM併用群の1例が治療開始後2週で肝不全のため死亡した。

7) Arndt CA, et al. J Clin Oncol. 2009; 27(31):5182-8.⁸⁾

中間リスク横紋筋肉腫患者617例を対象に、VAC療法とVAC/VTC交替療法を比較した無作為化比較試験 (P3試験)。VAC療法は、ビンクリスチン (VCR) は、0.025~0.5 mg/m²及び1.5 mg/kgを、ダクチノマイシンは0.025~0.045 mg/m²を、CPMは36~73 mg/kg及び2,200 mg/m²の投与量を用い、VTC療法は、VCRとして0.025~0.5 mg/m²及び1.5 mg/kgを、TPは0.75 mg/m²を、CPMは250 mg/m²の投与量を用いた。有効性の主要評価項目は4年の無イベント生存であった。4.3年の追跡期間 (中央値) で、4年無イベント生存は、VAC群で73%、VAC/VTC群で68%と差はなかった。2次がん発生数も両群で差なし。VAC群及びVAC/VTC群で発現した副作用は、好中球減少性発熱がそれぞれ85%と78% (p=0.04)、貧血が55%と58%、感染症が54%と55%、白血球数減少が60%と62%、リンパ球数減少が22%と26%、好中球数減少が63%と65%、血小板数減少が51%と53%であった。

<日本における臨床試験等>

1) 福田邦夫ほか. 日本小児血液学会雑誌 2006; 20(5):445.⁹⁾

治療抵抗性 (再発含む) 固形腫瘍あるいは、全身状態や一過性の臓器障害などにより1stラインの化学療法が行えなかった20症例に対し、トポ

テカン (TP) 2.0 mg/m²/日×5 日間、あるいは CPM 250 mg/m²/日×5 日間+TP 0.75 mg/m²/日×5 日間投与を行った。効果は、20 症例中 SD 10 例であった。また、全身状態や一過性の臓器障害などにより 1st ラインの化学療法が行えなかった症例は、その後、1st ラインの化学療法を継続することができた。また、5 症例に抗腫瘍効果が認められなかった (PD)。主要な有害事象としては骨髄抑制と下痢が認められた。TP 単独例、TP+CPM 併用例のどちらも治療法においても骨髄抑制は G4 の白血球数減少と G3 の血小板数減少を認め、症例によっては G3 の下痢が認められた。

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

(1) に示すデータベースの検索結果の中から 2000 年以降で、小児悪性固形腫瘍に対するノギテカン (トポテカン) の記載のある総説は、海外 11 件、日本 1 件であった。その中で、Peer-reviewed journal の総説は海外の 10 件であった。なお、メタ・アナリシスの報告はなかった。

以下に Peer-reviewed journal の 10 件の総説における記載状況を示す。

1) Ruymann FB, et al. Cancer Invest. 2000; 18(3): 223-41.¹⁰⁾

横紋筋肉腫および関連した軟部組織肉腫に対する診断と治療の進歩に関する総説。「トポイソメラーゼ I 阻害薬であるトポテカン (TP) は、最近、転移性肉腫状横紋筋肉腫患者に対する 57% の全奏効率を、国内横紋筋肉腫研究グループによる研究で示した。初回診断の転移性腫瘍を有する患者を対象とした P2 試験において、シクロホスファミド (CPM) との併用療法が検討され、国内横紋筋肉腫研究グループによる中リスク患者を対象とした無作為化試験に組み入れられた。」と記載されている。

2) Raney RB, et al. J Pediatr Hematol Oncol. 2001; 23(4): 215-20.¹¹⁾

小児横紋筋肉腫に対する新しい治療プロトコルを開発するに際しての重要な予後因子に関する総説。「IRS-V プロトコルは、疾患リスクに基づき治療が分けられ、低リスク患者では CPM と放射線療法 (XRT) に対する暴露を減らし、一方、好ましくない組織または進行性の疾患を有する患者に対しては VAC 療法+放射線療法 (XRT) の標準治療に加えてトポテカンまたはイリノテカンのような新しい活性薬を追加するとし、治療を洗練している。」と記載されている。

3) Estlin EJ, et al. Cancer Treat Rev. 2003; 29(4): 253-73.¹²⁾

小児固形腫瘍に関連した臨床及び細胞薬理学の総説。本総説では、「トポイソメラーゼ I 阻害薬のトポテカン及びイリノテカンの前臨床及び臨床における最近の評価から、これらの薬剤の殺細胞効果における重要な薬理学的要因が強調された。この知見は、これら新しい薬剤を早期に臨床開発する論理的根拠になる。」と記載されている。

4) Weinstein JL, et al. Oncologist. 2003; 8(3): 278-92.¹³⁾

神経芽腫の診断と治療の進歩に関する総説。「New Therapeutic Agents」の項に以下のように記載されている。

「トポメラーゼ I 阻害剤の TP の、不応性/再発神経芽腫 (NB) に対する有効性が検討された。TP+CPM 療法は、再発 NB に対して有効性が示された。これら有望な結果から、COG は、初回診断の高リスク NB に対する導入レジメンに TP を含めた臨床試験を計画した。」

- 5) **Orbach D, et al. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2003; 4(12): 2165-74.**¹⁴⁾
横紋筋肉腫に対する化学療法の有効性に関する総説。Active agents の項に以下の記載がある。

「トポテカン (TP) は、未治療の小児において最新の治療として有用であることが示されている新薬であり、奏効率として 45% (CR+PR) が示されている。しかし、その有効性は、既治療の小児に対しては証明されなかった (不応性/再発例において奏効率 0%)。にもかかわらず、最近の報告により、TP と CPM との併用療法が、小児の再発又は不応性固形腫瘍に対して期待される。」

- 6) **Ferrari A, et al. Expert Review of Anticancer therapy. 2005; 5(2): 283-94.**¹⁵⁾
横紋筋肉腫に対する最新化学療法戦略の総説。「高リスク患者に対する化学療法」の項に以下の記載がある。

「トポイソメラーゼ I 阻害薬は IRS-V 試験において検討中である。TP 単剤では不応性横紋筋肉腫 (RMS) に対して効果は限定的であるが、未治療の転移性 RMS に対しては有効 (奏効率 46%) であった。TP と CPM との併用療法は、既治療 RMS において高い有効性 (P2 試験において 15 例中 10 例で有効) を示した。この併用療法の有効性は、COG による最近報告された P2 試験において確認された。しかしながら、奏効率 47% は、TP 単剤で報告された以前の結果 (不応性には低奏効、1st ラインでは 46%) を考慮した期待とは異なり低いものであった。既治療患者において、TP+CPM 療法の良好な結果が達成された。」

- 7) **Longhi A, et al. Cancer treatment Reviews. 2006; 32(6): 423-36.**¹⁶⁾
小児における初発骨肉腫における最先端治療の総説。「New experimental drugs」の項に以下の記載がある。

「トポテカンは、26 例の骨肉腫患者に使用されたが、これまでの治療を上回る有効性が示されなかった。」

- 8) **Gupta AA, et al. Future Oncology. 2006; 2(5): 675-685.**¹⁷⁾
小児転移性または不応性軟部組織肉腫の治療における新薬についての総説。以下の記載がある。

「TP 単剤: TP はトポイソメラーゼ I 阻害薬で、主に腎で排泄される。軟部組織肉腫や横紋筋肉腫 (RMS) を対象として本剤の種々の投与スケジュールを用いて前臨床及び臨床試験が実施された。初回診断小児転移性 RMS を対象に TP 単剤の P2 試験が実施され、本剤を 2-2.4 mg/m²/d.i.v.

×5日、3週毎に投与し、奏効率（CR+PR）は46%であった。

TP+CPM：TP（0.75 mg/m²/d.i.v.×5日、3週毎）とCPM（250 mg/m²/d.i.v.×5日）のG-CSF併用によるP2試験が初回診断転移性RMS患者を対象に北米IRSG（Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group：横紋筋肉腫研究グループ）により実施され、奏効率は47%であった。この成績はTP単剤での成績と同程度であった。再発RMSに対するTP単剤のP2試験では、奏効例はなかったが、CPMとの併用療法では、再発例の2/3で奏効が認められ、この結果は興味深い。これらの結果は、TP単剤は再発RMSには有効でないこと、また、CPMはTPに併用すると相加的な効果を引き起こす可能性を示唆している。前述の臨床試験はいずれも再発RMS患者の生存期間を改善しなかったけれども、奏効率が有意であることから、中間リスク患者を対象に、TP+CPM療法と、VCR+アクチノマイシンD+CPM（VAC療法）を比較する無作為化試験は実施可能と考える。この臨床試験は、結果は報告されていないが、最近終了した。」

9) Merchant MS, et al. *Oncologist*. 2009; 14(11): 1139-53. ¹⁸⁾

小児軟部組織の肉腫に対する現在のアプローチに関する総説。

「再発小児肉腫治療における新しいレジメンがP2試験及びレテロスペクティブ研究に基づき使用されている。イリノテカン+テモゾロミド、ビノレルビン+低用量CPM、CPM+TP、及びゲムシタビン+ドセタキセルのレジメンが有効である。但し、十分な治癒率はなく、実質的な救済療法ではない。これらのレジメンは、再発軟部組織肉腫患者の既治療例において理論的には忍容性がある。」と記載されている。

10) Karosas AO. *Am J Health-Syst Pharm*. 2010; 67: 1599-605. ¹⁹⁾

ユーイング肉腫の総説。「再発ユーイング肉腫に対する治療として、TP、CPM、テモゾロミド及びイリノテカンが含まれる。」と記載されている。

（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) *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 9th : Chapter 123: Solid Tumors of Childhood. (p.1764-5) ²⁰⁾

「ハイリスク疾患の標準化学療法レジメンは、白金製剤、CPM、ADR、ETPの併用療法である。その他、テニポシド、イホスファミド、トポテカンが種々のレジメンに含まれている。」との記載がある。

2) *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 6th : Section 4: Management of Common Cancers of Childhood Chapter 30: Neuroblastoma. Treatment of recurrent disease. Novel Conventional Chemotherapeutic Agents. (p912) ²¹⁾

「カンプトテシン誘導体のトポテカンとイリノテカンはトポイソメラーゼ I 阻害剤であり、不応性神経芽腫に対しての有効性が証明されている。低用量シクロホスファミド (CPM) とトポテカンとの 5 日間投与スケジュールでの併用療法は、無作為化臨床試験において、トポテカン単剤に比較し、奏効率で有意に高い値を示した (併用群 : 31%、単剤 : 19%)。このレジメンは、多くの症例で SD が得られ、また、忍容性を有するとの理由から、初回再発の高リスク神経芽腫患者に対する最前線治療として認知されている。」

3) Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th : Section 4: Management of Common Cancers of Childhood Chapter 31: Rhabdomyosarcoma Principles of Chemotherapy. (p940)²²⁾

「IRS に対してトポテカンとシクロホスファミドとの併用は、十分な有効性を示した。また、再発症例においても著明な活性を示し、そのことが、COG が中リスク患者を対象として臨床試験 (D9803) を計画した根拠となった。」

4) Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th : Section 4: Management of Common Cancers of Childhood Chapter 33: Ewing Sarcoma Chemotherapy. (p1003-1005)²³⁾

本剤を含む療法についての記載はなかった。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第 2 版 「38. 骨・軟部腫瘍」「43. 小児がん」

本剤を含む療法についての記載はなかった。

(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>

海外におけるガイドラインとして NCCN ガイドライン、ASCO の診療ガイドライン、ESMO の診療ガイドライン及び NCI-PDQ における記載状況について調査した。記載のなかった ASCO 以外のガイドラインの記載を以下にまとめた。

1) NCCN ガイドライン (Bone Cancer ver.1.2012)²⁴⁾

項目	内容
骨腫瘍の全身化学療法	シクロホスファミド+トポテカン (カテゴリー2A) テモゾロミド+イリノテカン (カテゴリー2A)
ユーイング肉腫	イホスファミド+エトポシド (カテゴリー2A)
2 次治療 (再発または不応性)	イホスファミド+カルボプラチン+エトポシド (カテゴリー2A)

	ドセタキセル+ゲムシタビン（カテゴリー2A） *上記のいずれのレジメンにもビンクリスチンが追加される場合がある
--	--

2) ESMO ガイドライン (P. C. W. Hogendoorn. Annals of Oncology 2010; 21 Supplement 5: v204–v213.)²⁵⁾

項目	内容
ユーイング肉腫	再発患者での標準的な化学療法レジメンはなく、主にアルキル化剤（シクロホスファミド、高用量イホスファミド）とトポイソメラーゼ阻害薬（エトポシド、 <u>トポテカン</u> 、テモゾロミドとの併用のイリノテカン）との併用が使用されている。

3) NCI-PDQ：神経芽腫（neuroblastoma）

(http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062786#scrollTop)²⁶⁾

項目	内容
高リスク神経芽腫の治療 「標準治療法の選択枝」	高リスク群に分類された患者には、一般的に導入と呼ばれる非常に高用量の併用化学療法による積極的なレジメンを実施する。しばしば用いられる薬物には、シクロホスファミド、イホスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、ビンクリスチン、ドキシソルビシン、エトポシド、および <u>トポテカン</u> などがある。COGでは導入に関する1件のパイロット研究を完了しており、2サイクルのビンクリスチン、シクロホスファミド、およびドキシソルビシンの代わりに2サイクルの <u>トポテカン</u> およびシクロホスファミドを使用できることを実証している。
初発時に高リスクに分類された患者の再発または不応性の神経芽腫	エトポシドを併用するまたは併用しないシクロホスファミドおよび <u>トポテカン</u> の併用が、再発疾患において使用されており、 <u>トポテカン</u> 単独も同様である[証拠レベル：1A]。CNS再発には髄腔内放射線免疫療法（intrathecal radioimmunotherapy）が提唱されている[証拠レベル：3iiiA]

4) NCI-PDQ:横紋筋肉腫(rhabdomyosarcoma)

(http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062792)²⁷⁾

項目	内容
再発小児横紋筋肉	・ カルボプラチン/エトポシド。

腫 「再発横紋筋肉腫の治療には以下の標準化学療法レジメンが使用されている：」	<ul style="list-style-type: none"> ・ イホスファミド、カルボプラチン、およびエトポシド。 ・ シクロホスファミド/<u>トポテカン</u>。 ・ ビンクリスチン併用下または非併用下でのイリノテカン。プロスペクティブ・ランダム化試験の結果では、再燃した横紋筋肉腫において、イリノテカン（20mg/m²/日）を1日1回×5日間投与する1サイクル当たり4週間の治療と、イリノテカン（50mg/m²/日）を1日1回×5日間投与する1サイクル当たり2週間の治療との差は認められず、今後の研究では短いレジメンが推奨された。 [証拠レベル：1iiDiv]
---	---

5) NCI-PDQ：ユーイング肉腫（Ewing sarcoma）

(http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062841)²⁸⁾

項目	内容
ユーイング肉腫：再発治療 「標準治療法の選択枝」	再発疾患を有する患者に対する治療の選択は、再発部位およびこれまでの治療法のほか、個々の患者の考慮事項をはじめとする多くの因子によって決まる。シクロホスファミドおよび <u>トポテカン</u> またはイリノテカンおよびテモゾロミドなどの化学療法の併用は再発ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に活性を示しており、これらの患者で検討できる。

<日本におけるガイドライン等>

現時点、本邦の小児悪性固形腫瘍に関する診療ガイドラインは存在しない（日本小児がん学会が作成中との情報があるが、現時点で未公開である）。

(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) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績として報告されているものは、(1)に記載した TP と CPM との併用療法に関する学会発表 1 件と、要望者の記載した TP と IF との併用療法に関する学会発表 1 件のみであり、臨床使用実態についての情報は確認できなかった。

なお、製造販売後調査では報告はなかったが、(1)で示した文献検索結果の中で、TP と CPM 又は IF の併用療法を用いた症例報告の文献(学会発表を含む)で、用法用量の記載が明確で、かつ有効性又は安全性の記載があるものが 2 件あった。また、別のデータベース（医中誌）を用いて、以下の検索式にて検索した結果、新たに症例報告として 4 件が見出された。これら 6 件の概要を以下に示す。

【「医中誌」での検索式：平成 24 年 1 月 24 日実施】

No	Key word	件数
#1	(固形腫瘍/TH or 固形癌/AL) or (固形腫瘍/TH or 固形腫瘍/AL) or (固形腫瘍/TH or 固形がん/AL)	3,930
#2	(Topotecan/TH or ハイカムチン/AL) or (Topotecan/TH or ノギテカン/AL) or (Topotecan/TH or トポテカン/AL) or (Topotecan/TH or nogitecan/AL) or (Topotecan/TH or topotecan/AL)	246
#3	#1 and #2	10
#4	(小児/TH or 小児/AL) or (幼児/TH or 幼児/AL) or (乳児/TH or 乳児/AL)	671,273
#5	#2 and #4	23
#6	#2	246
#7	(#6) and (CK=新生児,乳児(1~23 ヶ月),幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18))	16
#8	#3 or #5 or #7	27

【症例報告の概要】

番号	対象・用法用量	有効性	安全性
1 ²⁹⁾	上顎骨原発骨肉腫 1 例報告 TP 1 -2 mg/m ² /day, 5 日間 CPM 0.5 g/m ² , 5 日間 4 コース	3 コース終了後、腫瘍ほぼ消失。再燃なく退院。	骨髄抑制以外に特記すべき副作用なし。
2 ³⁰⁾	小児悪性固形腫瘍 9 例報告(横紋筋肉腫 3 例、神経芽腫 2 例、髄芽腫、脂肪肉腫、胚細胞性腫瘍、線維肉腫各 1 例) TP 0.75 -5 mg/m ² /day, 5 日間 (安全をみながら増量。2 mg/m ² では 10 日間に延長) PTX 200 mg/m ² (3 コースのみ) のべ 18 コース	9 例中 PR 1 例、SD 8 例であった。 SD の 8 例中 7 例で腫瘍の縮小、腫瘍マーカーの低下、症状の改善などを認めた。	主な有害反応として血液毒性、下痢を認めた。7 日間以上の好中球数減少 (300 /mm ³) は 1.2 mg/m ² ×5 日投与の 4 コース中 2 コースと 2 mg/m ² ×7 日の 3 コース中 1 コースおよび 2 mg/m ² ×10 日投与の全 2 コースで認めた。下痢や口内炎などの消化管毒性は 2 mg/m ² ×10 日で G3 がみられた。PTX との併用でも有害反応は同様であった。
3 ³¹⁾	横紋筋肉腫 1 例報告 1 コース CPT-11 120 mg/m ² , 3 日間 2 コース TP 0.9 mg/m ² , 5 日間 3 コース TP 2.0 mg/m ² , 7 日間	抗腫瘍効果は認められなかった。	CPT-11 使用時には G3 の嘔吐と G4 の骨髄抑制をきたし、投与後 7 日目に G3 の下痢がみられ、本製剤に特徴的な遅発性下痢が出現したものと考えられた。これらの副作用は CPT-11 の使用は断念せざるを得なかった。 TP 使用時にはこれらの副作用がいずれも軽度であり、2 コース行うことができた。
4 ³²⁾	再発髄芽腫	化学療法 3 コース終了後	記載なし

	1 例報告 TP 0.75 mg/m ² , 5 日間 CPM 250 mg/m ² , 5 日間 4 コース	に画像上一旦完全寛解を 確認した (第 3 寛解) が 4 コース終了後に頭部 MRI で髄膜播種型再発を認め た (第 3 再発)。	
5 ³³⁾	小児悪性固形腫瘍 28 例報告 (横紋筋肉腫 13 例、Ewing 肉腫 10 例、神 経芽腫 5 例) TP 0.75 mg/m ² , 5 日間 CPM 250 mg/m ² , 5 日間 計 96 コース (中央値 3 コ ース : 1~8 コース)	奏効度 : PR 21%(6/28) SD 46%(13/28) PD 32%(9/28) 治療開始後の無再発期間 中央値 : 2 か月 (0.5~10 か月)	G3/4 の血液毒性は全例に 認めた。 発熱性好中球減少症は 9 例に認められたが、全例 G3 であった。 それ以外の G3 以上の非血 液毒性は認められなかつ た。
6 ³⁴⁾	Wilms 腫瘍 1 例報告 TP 1.5 mg/m ² iv, 5 日間	奏効度 : PD (新病変出現)	G4 白血球数減少、G4 血小 板数減少を認めた。

TP : トポテカン、CPM : シクロホスファミド、PTX : パクリタキセル

(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 >

要望効能・効果は「難治性小児悪性固形腫瘍」である。NCCN ガイドランにおいては、難治性小児悪性固形腫瘍であるユーイング肉腫の再発／不応性の難治例に対して TP と CPM の併用療法は、2 次治療の一つの選択枝 (カテゴリー 2A) として記載がある。また、NCI-PDQ にも、同併用療法は、難治性小児悪性固形腫瘍である高リスクまたは再発／不応性の神経芽腫、再発横紋筋肉腫及び再発ユーイング肉腫に対する標準療法の選択枝の一つとして記載されている。しかし、本邦においては、TP と CPM または TP と IF との併用療法の使用経験は少なく、有効性が確立されているとは判断できない。

< 要望用法・用量について >

要望用法・用量は、「シクロホスファミドなどとの 2 剤併用療法の一剤として 1 日 1 回 0.6-0.75 mg/m² を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。」とするものである。

併用される抗がん剤の用法・用量の目安は、CPM では 250 mg/m² をハイカムチン投与日に併せて 1 日 1 回 5 日間連日点滴。IF の場合は、1.2 g/m² をハイカムチン投与日に併せて 1 日 1 回、5 日間連日点滴というものである。

TP と CPM との併用療法の用法・用量は、(1) に示した臨床試験報告が基になっているものの、Arndt らの P3 試験成績の報告⁸⁾にあるように、その有用性が確立されているものとは判断できない。また、TP と IF との併用療法についても、海外では使用実績がなく、本邦でも現在 P2 試験が進行中で結果が得られていないことから有用性が確立されているとは判断できない。また、CPM の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤 (ドキシソルピシン、エピルピシン、フルオロウラシル) との併用療法での既承認用法・用量³⁵⁾は、「1 日 1 回 600 mg/m²

を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、4クール繰り返す。」、
「1日1回600 mg/m²を静脈内投与後、20日間休薬する。これを1クールとし、
4～6クール繰り返す。」及び「1日1回500 mg/m²を静脈内投与後、20日間休
薬する。これを1クールとし、4～6クール繰り返す。」となっており、250 mg/m²
を5日間連日投与する用法・用量の安全性も十分に確立されたものとは判断で
きない。さらに、IFは、小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用
において、「通常、イホスファミドとして1日1.5～3 g/m²を3～5日間連日点滴
静注する。これを1コースとし、末梢白血球の回復を待って3～4週間ごとに
反復投与する。」の既承認用法・用量であり、要望用法・用量は上記の用量よ
りも低い用量であり、現時点で有用性は判断できない。

<臨床的位置づけについて> TPとCPMとの併用療法は、海外の教科書、ガ
イドライン等で、高リスク神経芽腫、再発横紋筋肉腫、再発ユーイング肉腫等
の難治性小児悪性固形腫瘍に対する治療の一つの選択枝として認知されてい
る。しかし、本剤同様に治療の選択枝として挙げられているCPM、IF、シスプ
ラチン、カルボプラチン、VCR、ドキシソルビシン、エトポシド等の薬剤は、い
ずれも本邦において小児悪性固形腫瘍の適応を取得していること、本剤とCPM
の併用療法による治療効果が、既存の治療効果を上回る成績が得られていない
こと、さらに本剤とIFの併用療法も現在臨床試験が進行中であり、有用性も
不明であることから、本剤の小児悪性固形腫瘍における臨床的位置づけは確立
されていないものと判断する。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

TPとCPMとの併用療法については、海外において高度リスクまたは再発患者
に対し、既存の治療効果を上回る成績が得られていないとのエビデンスが存在
するため、追加臨床試験は不要と考える。一方、TPとIFとの併用療法につい
ては、現在、JCOGでP2試験が実施中であり、企業としては、その試験結果を
踏まえて、次の試験の必要性について検討することが必要と考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) 日本臨床腫瘍学会編.43 小児がん. 新臨床腫瘍学 改訂第2版. 東京: 南江堂;
2009. p.662-9.
- 2) Saylor RL et al. Phase I study of topotecan in combination with cyclophosphamide
in pediatric patients with malignant solid tumors: a pediatric oncology group study. J
Clin Oncol. 1998; 16(3): 945-52.

- 3) Saylor RL et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors : a pediatric oncology group phase II study. *J Clin Oncol.* 2001; 19(15): 3463-9.
- 4) Walterhouse DO, et al. Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(8): 1398-403.
- 5) Kretschmar CS, et al. Response to paclitaxel, topotecan, and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated in an upfront phase II investigational window: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(20): 4119-26.
- 6) Bernstein ML, et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with ewing tumor metastatic at diagnosis: pediatric oncology group/children's cancer group phase II study 9457- a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2006; 24(1): 152-9.
- 7) London WB, et al. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma : a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(24): 3808-15.
- 8) Arndt CA, et al. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. *J Clin Oncol.* 2009; 27(31):5182-8.
- 9) 福田邦夫ほか. 小児の固形腫瘍に対する Topotecan 単独および Topotecan-Cyclophosphamide 療法の経験. *日本小児血液学会雑誌* 2006; 20(5):445.
- 10) Ruyman FB, et al. Progress in the diagnosis and treatment of rhabdomyosarcoma and related soft tissue sarcoma. *Cancer Invest.* 2000; 18(3): 223-41.
- 11) Raney RB, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for intergroup rhabdomyosarcoma study V. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001; 23(4): 215-20.
- 12) Estlin EJ, et al. Clinical and cellular pharmacology in relation to solid tumours of childhood. *Cancer Treat Rev.* 2003; 29(4): 253-73.
- 13) Weinstein JL, et al. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Oncologist.* 2003; 8(3): 278-92.
- 14) Orbach D, et al. Effectiveness of chemotherapy in rhabdomyosarcoma: example of orbital primary. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2003; 4(12): 2165-74.
- 15) Ferrari A, et al. Current chemotherapeutic strategies for rhabdomyosarcoma. *Expert*

- Review of Anticancer therapy. 2005; 5(2): 283-94.
- 16) Longhi A, et al. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. Cancer treatment Reviews. 2006; 32(6): 423-36.
 - 17) Gupta AA, et al. New drugs for the treatment of metastatic or refractory soft tissue sarcomas in children. Future Oncology. 2006; 2(5): 675-685.
 - 18) Merchant MS, et al. Current approach to pediatric soft tissue sarcomas. Oncologist. 2009; 14(11): 1139-53.
 - 19) Karosas AO. Ewing's sarcoma. Am J Health-Syst Pharm. 2010; 67: 1599-605.
 - 20) Wang LL, et al. Chapter 123: Solid Tumors of Childhood. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.1764-5.
 - 21) Brodeur GM, et al. Section 4: Management of Common Cancers of Childhood Chapter 30: Neuroblastoma. In: Pizzo PA and Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.912
 - 22) Wexler LH, et al. Section 4: Management of Common Cancers of Childhood Chapter 31: Rhabdomyosarcoma In: Pizzo PA and Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011; p.940.
 - 23) Hawkins DS, et al. Section 4: Management of Common Cancers of Childhood Chapter 33: Ewing Sarcoma In: Pizzo PA and Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011; p.1003-1005.
 - 24) NCCN ガイドライン (Bone Cancer ver.1.2012) ²⁴⁾
 - 25) ESMO ガイドライン Hogendoorn PCW. Annals of Oncology 2010; 21 Supplement 5: v204-v213.
 - 26) NCI-PDQ : 神経芽腫 (neuroblastoma)
(http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062786#scrollTop)
 - 27) NCI-PDQ:横紋筋肉腫(Rhabdomyosarcoma)
(http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062792)
 - 28) NCI-PDQ : ユーイング肉腫 (Ewing sarcoma)
(http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062841)
 - 29) 大杉夕子ほか. Nogitecan が有効であった肺転移が疑われた上顎骨原発 osteosarcoma. 日小血会誌 2005; 19: 396.
 - 30) 楠木重範ほか. 小児固形腫瘍に対する Nogitecan (topotecan)の安全性と有効性. 日小血会誌 2005; 19: 419.

- 31) 越野もえ子ほか. 難治性横紋筋肉腫への Irinotecan, Nogitecan の使用経験. 日小血会誌 2006; 20: 407.
- 32) 梶原良介ほか. 小脳原発髄芽腫の第 3 再発に対して topotecan, thiotepa, carboplatin を前処置とした大量化学療法, および temozolomide による維持療法 を行い無病生存している 8 歳男児例. 小児がん 2007; 44(1): 9-14.
- 33) 船越康智ほか. 難治性小児固形腫瘍に対する適応外使用薬である塩酸ニギテカンの使用経験. 小児がん 2009; 46: 390.
- 34) 青木由貴ほか. 化学療法抵抗性を示した Wilms 腫瘍に対する薬物動態解析 にもとづくトポテカン (ノギテカン) の投与経験. 小児がん 2009; 46(3): 337-42.
- 35) 添付文書: 注射用エンドキサン[®]100mg・500mg