

(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	第一三共株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-37
	成分名 (一般名)	イリノテカン塩酸塩水和物
	販売名	トポテシン点滴静注 40mg トポテシン点滴静注 100mg
	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。)	単剤、または他剤*との併用療法 (1) 40 mg/m ² を day 1, 2, 3 および day 8, 9, 10 に点滴静注、21 日毎 (2) 20 mg/m ² を day 1-5 および day 8-12 に点滴静注、21 日毎 (3) 50 mg/m ² を day 1-5 に点滴静注、21 日毎 ※ビンクリスチン 1.5 mg/m ² /日 day1 または day1,8,15。 テモゾロミド 100 mg/m ² /日 day1-5
	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)
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 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 checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし ただし、要望効能・効果である「難治性小児悪性固形腫瘍」については、要望書に記載された発症例数に比べ文献報告が少なく、国内での使	

	<p>用実態が不明な部分もある。したがって、学会主導による全国的な使用実態調査を要望するとともに、その結果と海外での試験成績等も踏まえて、ヤクルト本社と共に開発（申請）の可能性について協議したい。</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）</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（致命的な疾患）</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 （上記に分類した根拠）</p> <p><要望書の記載内容></p> <p>小児悪性固形腫瘍で難治性のもは、ほぼ治癒が不能と考えられ、生命に重大な影響があることは明らかである。</p> <p><企業の見解></p> <p>要望書の記載どおり、適応疾患の重篤性は、ア「生命に重大な影響のある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考えられる。</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> <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</p> <p><input checked="" 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</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p><要望書の記載内容></p> <p>第一選択の標準的抗がん剤の治療に不応、または再発・再燃を来した小児固形腫瘍に対する保険適応のある治療法はなく、適応外使用を行うか、公的研究費による臨床試験に参加するか、第一選択の同じ治療を繰り返すか、のいずれかを選択するしかない状況である。したがって、医療上の有用性の判断基準ア「既存の療法が国内にない」に該当すると考えられる。</p> <p><企業の見解（医療上の有用性の判断根拠）></p> <p>国内の小児悪性固形腫瘍の治療に用いられる化学療法には数種類のレジメンがあり、がん腫及びステージによって使い分けられているが、処</p>

	<p>方可能な薬剤の種類は限定されている他、再発症例に対する保険適応のある新たな治療薬が無いため、同一薬剤による治療を繰り返すのが通常である。海外（NCCN ガイドライン^{要望-1)}）では再発症例に対してイリノテカン+テモゾロミドがセカンドラインに記載されており Category2A となっている。また、本邦（小児がん診療ガイドライン^{企業-1)}）では①再発肝芽腫に対する、イリノテカンの有効性、②再発ユーイング肉腫に対する、イリノテカン+テモゾロミド併用療法の有効性、が記載されている。</p> <p>海外の臨床試験成績ではイリノテカン単剤でも有効性を示すデータもあり^{要望-2~6)} 臨床的有用性はあるものと考えられる。本邦では難治性小児固形腫瘍に対するイリノテカン単剤による第 I/II 相試験^{企業-2)} の結果が報告され、奏効率は 5.9%、24 週以上の病勢安定 (SD) は 11.8%であった。また、併用療法においても、国内外で多くの症例報告、臨床試験成績の報告がなされており、少なからず小児がん患者において本剤治療の恩恵を受けているものと考えられる。</p> <p>以上より、医療上の有用性の区分は、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」に該当すると考える。</p>
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

<p>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。)</p>	<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	
	<p>※欧米等 6 か国において、要望内容は承認されていない。^{添文-1~6)} 参考として、米国添付文書に記載された効能・効果、用法・用量、及び UGT1A1 遺伝子検査に係わる内容について記載した。</p>	
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>	
米国	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Camptosar[®] irinotecan hydrochloride injection (Pharmacia & Upjhon Co Division of Pfizer Inc.)</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>適応症及び用法 本剤は、転移性結腸直腸癌患者の 5-フルオロウラシル/ロイコボリンとの併用での一</p>

		<p>次治療を適応とする。また、フルオロウラシルベースの一次治療実施後に再発又は進行した転移性結腸直腸癌患者の治療も適応とする。</p>																																																						
	<p>用法・用量</p>	<p><併用療法> 投与レジメン 本剤と 5-フルオロウラシル (5-FU) 及びロイコボリン (LV) との併用</p> <p>本剤は、90 分かけて点滴静注すること（点滴溶液の調製の項を参照）。すべてのレジメンで、LV は本剤投与後、また 5-FU は LV 投与後直ちに投与する。本剤は推奨されるレジメンで使用すること。現在推奨されているレジメンを表 10 に示す。</p> <p>表 10：併用療法の投与レジメン及び用量変更^a</p> <table border="1" data-bbox="734 981 1396 2038"> <tr> <td data-bbox="734 981 893 1422" rowspan="4"> レジメン 1 ボーラス 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル（次サイクルは day 43 に開始） </td> <td data-bbox="893 981 1013 1030">本剤</td> <td data-bbox="1013 981 1396 1030">125 mg/m² を 90 分で点滴静注（day 1、8、15、22）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="893 1030 1013 1079">LV</td> <td data-bbox="1013 1030 1396 1079">20 mg/m² をボーラス静注（day 1、8、15、22）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="893 1079 1013 1153">5-FU</td> <td data-bbox="1013 1079 1396 1153">500 mg/m² をボーラス静注（day 1、8、15、22）</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1013 1153 1396 1205"> 開始用量及び変更後の用量 (mg/m²) </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1013 1205 1396 1256"> <table border="1"> <tr> <th>開始用量</th> <th>1 段階減量</th> <th>2 段階減量</th> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="893 1256 1013 1305">本剤</td> <td data-bbox="1013 1256 1396 1305">125</td> <td data-bbox="1013 1305 1396 1355">100</td> <td data-bbox="1013 1355 1396 1404">75</td> </tr> <tr> <td data-bbox="893 1305 1013 1355">LV</td> <td data-bbox="1013 1305 1396 1355">20</td> <td data-bbox="1013 1355 1396 1404">20</td> <td data-bbox="1013 1404 1396 1453">20</td> </tr> <tr> <td data-bbox="893 1355 1013 1422">5-FU</td> <td data-bbox="1013 1355 1396 1422">500</td> <td data-bbox="1013 1422 1396 1471">400</td> <td data-bbox="1013 1471 1396 1520">300</td> </tr> <tr> <td data-bbox="734 1422 893 1854" rowspan="4"> レジメン 2 点滴 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル（次サイクルは day 43 に開始） </td> <td data-bbox="893 1422 1013 1471">本剤</td> <td data-bbox="1013 1422 1396 1471">180 mg/m² を 90 分で点滴静注（day 1、15、29）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="893 1471 1013 1556">LV</td> <td data-bbox="1013 1471 1396 1556">200 mg/m² を 2 時間で点滴静注（day 1、2、15、16、29、30）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="893 1556 1013 1641">5-FU ボーラス</td> <td data-bbox="1013 1556 1396 1641">400 mg/m² をボーラス静注（day 1、2、15、16、29、30）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="893 1641 1013 1727">5-FU 点滴^b</td> <td data-bbox="1013 1641 1396 1727">600 mg/m² を 22 時間で点滴静注（day 1、2、15、16、29、30）</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1013 1727 1396 1778"> 開始用量及び変更後の用量 (mg/m²) 2 段階減量 </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="1013 1778 1396 1830"> <table border="1"> <tr> <th>開始用量</th> <th>1 段階減量</th> <th>2 段階減量</th> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="893 1830 1013 1879">本剤</td> <td data-bbox="1013 1830 1396 1879">180</td> <td data-bbox="1013 1879 1396 1928">150</td> <td data-bbox="1013 1928 1396 1977">120</td> </tr> <tr> <td data-bbox="893 1879 1013 1928">LV</td> <td data-bbox="1013 1879 1396 1928">200</td> <td data-bbox="1013 1928 1396 1977">200</td> <td data-bbox="1013 1977 1396 2027">200</td> </tr> <tr> <td data-bbox="893 1928 1013 2038">5-FU ボーラス</td> <td data-bbox="1013 1928 1396 1977">400</td> <td data-bbox="1013 1977 1396 2027">320</td> <td data-bbox="1013 2027 1396 2038">240</td> </tr> </table>	レジメン 1 ボーラス 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル（次サイクルは day 43 に開始）	本剤	125 mg/m ² を 90 分で点滴静注（day 1、8、15、22）	LV	20 mg/m ² をボーラス静注（day 1、8、15、22）	5-FU	500 mg/m ² をボーラス静注（day 1、8、15、22）	開始用量及び変更後の用量 (mg/m²)		<table border="1"> <tr> <th>開始用量</th> <th>1 段階減量</th> <th>2 段階減量</th> </tr> </table>		開始用量	1 段階減量	2 段階減量	本剤	125	100	75	LV	20	20	20	5-FU	500	400	300	レジメン 2 点滴 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル（次サイクルは day 43 に開始）	本剤	180 mg/m ² を 90 分で点滴静注（day 1、15、29）	LV	200 mg/m ² を 2 時間で点滴静注（day 1、2、15、16、29、30）	5-FU ボーラス	400 mg/m ² をボーラス静注（day 1、2、15、16、29、30）	5-FU 点滴 ^b	600 mg/m ² を 22 時間で点滴静注（day 1、2、15、16、29、30）	開始用量及び変更後の用量 (mg/m²) 2 段階減量		<table border="1"> <tr> <th>開始用量</th> <th>1 段階減量</th> <th>2 段階減量</th> </tr> </table>		開始用量	1 段階減量	2 段階減量	本剤	180	150	120	LV	200	200	200	5-FU ボーラス	400	320	240
レジメン 1 ボーラス 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル（次サイクルは day 43 に開始）	本剤	125 mg/m ² を 90 分で点滴静注（day 1、8、15、22）																																																						
	LV	20 mg/m ² をボーラス静注（day 1、8、15、22）																																																						
	5-FU	500 mg/m ² をボーラス静注（day 1、8、15、22）																																																						
	開始用量及び変更後の用量 (mg/m²)																																																							
<table border="1"> <tr> <th>開始用量</th> <th>1 段階減量</th> <th>2 段階減量</th> </tr> </table>		開始用量	1 段階減量	2 段階減量																																																				
開始用量	1 段階減量	2 段階減量																																																						
本剤	125	100	75																																																					
LV	20	20	20																																																					
5-FU	500	400	300																																																					
レジメン 2 点滴 5-FU/LV との併用で 6 週サイクル（次サイクルは day 43 に開始）	本剤	180 mg/m ² を 90 分で点滴静注（day 1、15、29）																																																						
	LV	200 mg/m ² を 2 時間で点滴静注（day 1、2、15、16、29、30）																																																						
	5-FU ボーラス	400 mg/m ² をボーラス静注（day 1、2、15、16、29、30）																																																						
	5-FU 点滴 ^b	600 mg/m ² を 22 時間で点滴静注（day 1、2、15、16、29、30）																																																						
開始用量及び変更後の用量 (mg/m²) 2 段階減量																																																								
<table border="1"> <tr> <th>開始用量</th> <th>1 段階減量</th> <th>2 段階減量</th> </tr> </table>		開始用量	1 段階減量	2 段階減量																																																				
開始用量	1 段階減量	2 段階減量																																																						
本剤	180	150	120																																																					
LV	200	200	200																																																					
5-FU ボーラス	400	320	240																																																					

	5-FU 点滴 ^b	600	480	360																														
	^a 毒性症状の続く患者には、2段階減量よりさらに約20%の減量が必要かもしれない。毒性が忍容できるものであれば、患者の臨床利益が続く限り、後続サイクルの治療を継続することができる。 ^b ポーラス投与後に点滴静注を行う。																																	
	<p><単剤療法></p> <p>投与レジメン</p> <p>本剤は、週1回投与方法及び3週1回投与方法のいずれにおいても90分かけて点滴静注すること（点滴溶液の調製の項を参照）。単剤療法のレジメンを表12に示す。</p>																																	
	<p>表12：本剤単独投与レジメン及び用量変更</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">週1回投与方法^a</th> <th colspan="3">125 mg/m²を90分で点滴静注（day 1、8、15、22、その後2週間休薬）</th> </tr> <tr> <th colspan="3">開始用量及び変更後の用量^c（mg/m²）</th> </tr> <tr> <th></th> <th>開始用量</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>125</td> <td>100</td> <td>75</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">3週1回投与方法^b</th> <th colspan="3">350 mg/m²を90分で点滴静注（3週に1回）^c</th> </tr> <tr> <th colspan="3">開始用量及び変更後の用量^c（mg/m²）</th> </tr> <tr> <th></th> <th>開始用量</th> <th>1段階減量</th> <th>2段階減量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>350</td> <td>300</td> <td>250</td> </tr> </tbody> </table>				週1回投与方法 ^a	125 mg/m ² を90分で点滴静注（day 1、8、15、22、その後2週間休薬）			開始用量及び変更後の用量 ^c （mg/m ² ）				開始用量	1段階減量	2段階減量		125	100	75	3週1回投与方法 ^b	350 mg/m ² を90分で点滴静注（3週に1回） ^c			開始用量及び変更後の用量 ^c （mg/m ² ）				開始用量	1段階減量	2段階減量		350	300	250
週1回投与方法 ^a	125 mg/m ² を90分で点滴静注（day 1、8、15、22、その後2週間休薬）																																	
	開始用量及び変更後の用量 ^c （mg/m ² ）																																	
	開始用量	1段階減量	2段階減量																															
	125	100	75																															
3週1回投与方法 ^b	350 mg/m ² を90分で点滴静注（3週に1回） ^c																																	
	開始用量及び変更後の用量 ^c （mg/m ² ）																																	
	開始用量	1段階減量	2段階減量																															
	350	300	250																															
	^a さらに、個々の患者の忍容性に応じて最大150 mg/m ² まで、あるいは25～50 mg/m ² 減量して最小50 mg/m ² まで用量変更することができる。 ^b さらに、個々の患者の忍容性に応じて50 mg/m ² 減量して最低200 mg/m ² まで用量変更することができる。 ^c 毒性が忍容できるものであれば、患者の臨床利益が続く限り、後続サイクルの治療を継続することができる。																																	
	<p>UGT1A1 活性低下患者への投与量</p> <p>UGT1A1*28 アレルがホモ接合体であることが既知の患者には、本剤を他の薬剤と併用、あるいは単剤で投与する場合、本剤の開始用量を1段階以上減量することを検討する（臨床薬理及び警告の項を参照）。ただし、本患者集団でどの程度減量すべきかは明確になっていないため、個々の患者の治療に対する忍容性に応じて以後の用量変更を検討すること。</p>																																	
備考	<p>臨床検査</p> <p>本剤の各投与前に、白血球数、白血球分画、</p>																																	

			<p>ヘモグロビン、血小板数の詳細なモニタリングの実施が推奨される。</p> <p>—UGT1A1 検査</p> <p>患者の UGT1A1 の状態を判定する臨床検査が利用できる。検査により、UGT1A1 6/6、6/7、及び 7/7 遺伝子型を判定することができる（警告の項を参照）。</p> <p>警告</p> <p>—UGT1A1 活性低下患者</p> <p>UGT1A1*28 アレルをホモ接合体 (UGT1A1 7/7 遺伝子型) としてもつ患者では、本剤投与開始後に好中球減少のリスクが高くなる。</p> <p>66 例の患者に本剤を単剤で投与 (350 mg/m² を 3 週に 1 回) した試験で、UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の患者での grade 4 の好中球減少の発現率は 50%、ヘテロ接合体 (UGT1A1 6/7 遺伝子型) の患者では 12.5%であった。野生型アレルのホモ接合体 (UGT1A1 6/6 遺伝子型) の患者では、grade 4 の好中球減少は認められなかった。</p> <p>本剤 (180 mg/m²) と点滴 5-FU/LV を併用した患者での毒性発現における UGT1A1*28 多型の役割を検討した前向き試験 (n=250) で、grade 4 の好中球減少の発現率は、UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の患者では 4.5%、UGT1A1*28 アレルがヘテロ接合体の患者では 5.3%、野生型アレルがホモ接合体の患者では 1.8%であった。</p> <p>また、患者 109 例に対して本剤 (100～125 mg/m²) とボーラス 5-FU/LV を併用投与した別の試験では、grade 4 の好中球減少の発現率は、UGT1A1*28 アレルがホモ接合体の患者では 18.2%、UGT1A1*28 アレルがヘテロ接合体の患者では 11.1%、野生型アレルがホモ接合体の患者では 6.8%であった。</p> <p>UGT1A1*28 アレルがホモ接合体であることが既知の患者には、本剤を他の薬剤と併用、あるいは単剤で投与する場合、本剤の開始用量を 1 段階以上減量することを検討す</p>
--	--	--	---

			る。ただし、本患者集団でどの程度減量すべきかは明確になっていないため、個々の患者の治療に対する忍容性に依りて以後の用量変更を検討すること（用法・用量及び使用上の注意：臨床検査の項を参照）。
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	英国	販売名（企業名）	Campto 20 mg/ml concentrate for solution for infusion (Pfizer Limited)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	CAMPTO [®] 20 mg/ml (PFIZER PHARMA GmbH)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	IRINOTECAN PFIZER 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (IV) (PFIZER HOLDING FRANCE)
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
加国	販売名（企業名）	^{Pr} CAMPTOSAR [®] irinotecan hydrochloride trihydrate for injection 20 mg/mL (Pfizer Canada Inc.)	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪州	販売名（企業名）	CAMPTOSAR [®] injection (Pfizer Australia Pty Ltd)	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
	<p> <input checked="" type="checkbox"/>米国 <input checked="" type="checkbox"/>英国 <input checked="" type="checkbox"/>独国 <input checked="" type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input type="checkbox"/>豪州 ※要望書にはNCCNガイドライン及びNCI-PDQが記載されていた。企業側では、NCI-PDQの効能・効果（2-4, 神経芽腫）、根拠論文、備考の内容を追記し、併せてその他のガイドラインについて記載した。 </p>		

<p>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. NCCN Guidelines[®] Bone cancer Version 1.2012 要望-1)</p> <p>2. NCI-PDQ[®] 要望-7~9, 企業-3)</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>ここでは本剤に関連する部分のみを記載し、内容の詳細については 3 (4) 項に記載した。</p> <p>1. Ewing’s sarcoma 要望-1) Second line therapy (Relapsed or Refractory disease)</p> <p>2-1.Ewing Sarcoma Family of Tumors Treatment 要望-7) Ewing Sarcoma: Recurrent tumors</p> <p>2-2. Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment 要望-8) ・ Previously Untreated Childhood Rhabdomyosarcoma/High-risk patients ・ Recurrent Childhood Rhabdomyosarcoma</p> <p>2-3. Childhood Liver Cancer Treatment 要望-9) ・ Treatment of hepatoblastoma: for Stage IV ・ Treatment of Recurrent Childhood Liver Cancer /Recurrent hepatoblastoma</p> <p>2-4. Neuroblastoma Treatment 企業-3) Recurrent of refractory neuroblastoma in patients initially classified as high risk</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>1. <u>Temozolomide and irinotecan</u> (category 2A) ガイドライン上に用量記載はないが、根拠論文 要望-10) の用量記載は以下の通り。 “テモゾロミド 1 回 100 mg/m² を 1 日 1 回連日 5 日間内服、イリノテカン 10~20 mg/m²/day, day1~5 および day 8~12 に点滴静注。”</p> <p>2-1. Combinations of chemotherapy, such as cyclophosphamide and topotecan or <u>irinotecan and temozolomide</u> are active in recurrent Ewing sarcoma family of tumors and can be considered for these patients. 用量は 1 に同じ。</p> <p>2-2. <u>Irinotecan and irinotecan</u> with vincristine (<u>Irinotecan</u> : 20 mg/m²/day×5 days for 4 weeks per treatment cycle and 50mg/m²/day×5 days for 2 weeks per treatment cycle, and recommended the shorter regimen for further investigation.) (Level of evidence:</p>	

		<p>liiDiv)</p> <p>2-3. Patients whose extrahepatic tumors remains unresectable or who are not transplant candidates, should be considered for alternative chemotherapy, such as <u>irinotecan</u>…(以下略).</p> <p>ガイドライン上に用量記載はないが、根拠論文^{要望-11)}の用量記載は以下の通り。</p> <p>“イリノテカン 20 mg/m²を day1～5 及び day8～12 に点滴静注、ビンクリスチンは 1.5 mg/m² を day1 に静注、21 日毎。初めの 2 サイクルで合併症がない場合、イリノテカンを 50 mg/m² に増量。”</p> <p>2-4. The combination of <u>irinotecan</u> and temozolomide had a 15% response rate in one study (Level of evidence: 2A).</p> <p>ガイドライン上に用量記載はないが、根拠論文^{要望-12)}の用量記載は以下の通り。</p> <p>“テモゾロミド 1 回 100 mg/m² を 1 日 1 回連日 5 日間内服、イリノテカン 10～20 mg/m²/day, day1～5 および day 8～12 に点滴静注。21 日毎。”</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>➤ Ewing sarcoma (NCCN 及び NCI-PDQ[®])</p> <p>① Casey DA, et al. Pediatric Blood Cancer. 2009; 53(6): 1029-34. ^{要望-13)}</p> <p>② Wagner LM, et al. Clin Cancer Res. 2004; 10(3): 840-8. ^{要望-14)}</p> <p>③ Wagner LM, et al. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48(2): 132-9. ^{要望-10)}</p> <p>➤ Rhabdomyosarcoma (NCI-PDQ[®])</p> <p>① Pappo AS, et al. J Clin Oncol. 2007; 25(4): 362-9. ^{要望-2)}</p> <p>② Cosseti M, et al. J Pediatr Hematol Oncol. 2002; 24(2): 101-5. ^{要望-15)}</p> <p>③ Vassal G, et al. J clin Oncol. 2007; 25(4) : 356-61. ^{要望-3)}</p> <p>④ Furman WL, et al. J Clin Oncol.1999; 17(6): 1815-24. ^{要望-16)}</p> <p>⑤ Mascarenhas L, et al. J Clin Oncol. 2010; 28(30): 4658-63. ^{要望-17)}</p> <p>➤ Hepatoblastoma (NCI-PDQ[®])</p> <p>① Katzenstein HM, et al. J Pediatr Hematol Oncol.</p>

		<p>2002; 24(9): 751-5. <small>企業-4)</small></p> <p>② Palmer RD, et al. Med Pediatr Oncol. 2003; 41(1): 78-80. <small>企業-5)</small></p> <p>③ Qayed M, et al. Pediatr Blood Cancer. 2010; 54(5): 761-3. <small>要望-11)</small></p> <p>➤ Neuroblastoma (NCI-PDQ®)</p> <p>① Bagatell R, et al. J Clin Oncol. 2011; 29(2): 208-13. <small>要望-12)</small></p>
	備考	<ul style="list-style-type: none"> • ASCO guideline <small>企業-6)</small> 記載なし。 • 米国保険償還 : Centers for Medicare & Medicaid services <small>企業-7)</small> にて保険償還を企業が調査した。 「Medicare は FDA 承認済みの indication と共に、以下の off-labeled indication に対する治療をカバーする。」との記載がある。 • Carcinoma of small intestine • Non small-cell lung carcinoma (alone or in combination for the treatment of locally advanced and/or metastatic stage IIIB or IV NSCLC) • Small-cell lung carcinoma, extensive-stage small-cell lung cancer, first line treatment, in combination with cisplatin • Cervical carcinoma • Pancreatic carcinoma • Advanced esophageal carcinoma • Metastatic gastric carcinoma • Primary brain tumor • Epithelial ovarian cancer of platinum-resistant or platinum-refractory patients • Metastatic breast cancer, refractory <p>また、Local Coverage Article の中には、上記に加え以下の適応が保険償還されているものがある。</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malignant glioma of brain, recurrent of progressive disease • <u>Bone cancer-Ewing's sarcoma</u> • <u>Metastatic rhabdomyosarcoma</u> • Small cell cancer of bladder
英国	ガイドライン名	ESMO Clinical Practice Guidelines Bone sarcomas <small>企業-8)</small>
	効能・効果 (または効能・)	Ewing sarcoma / metastatic and recurrent disease

		効果に関連のある記載箇所)	Chemotherapy regimens in relapse situations are not standardized and are commonly based on alkylating agents in combination with topoisomerase inhibitors or <u>irinotecan</u> with temozolomide [III, B]
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	記載なし
		ガイドラインの根拠論文	Wagnar LM, et al. Pediatric Blood Cancer. 2007; 48(2): 132-9. ^{要望-10)}
		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	要望書では以下のように記載されていた。 「小児がんについては、米国と同じ診療がなされているため、割愛する。」
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	

		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>

1) PubMedにて、要望書に記載されている検索方法と同様の条件で検索したところ、下記が該当した。(検索日：2011年12月7日)

検索語、絞り込み条件	検索式	件数
irinotecan AND pediatric cancer	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND (("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]))	112

上記を “clinical trial” で limit	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND (("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])) AND Clinical Trial[ptyp]	24
irinotecan AND neuroblastoma	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND ("neuroblastoma"[MeSH Terms] OR "neuroblastoma"[All Fields])	78
上記を “clinical trial” で limit	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND ("neuroblastoma"[MeSH Terms] OR "neuroblastoma"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]	15
irinotecan AND rhabdomyosarcoma	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND ("rhabdomyosarcoma"[MeSH Terms] OR "rhabdomyosarcoma"[All Fields])	46
上記を “clinical trial” で limit	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND ("rhabdomyosarcoma"[MeSH Terms] OR "rhabdomyosarcoma"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]	11
irinotecan AND hepatoblastoma	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND ("hepatoblastoma"[MeSH Terms] OR "hepatoblastoma"[All Fields])	8
上記を “clinical trial” で limit	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND ("hepatoblastoma"[MeSH Terms] OR "hepatoblastoma"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]	2
irinotecan AND Ewing	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND Ewing[All Fields]	7
上記を “clinical trial” で limit	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND Ewing[All Fields] AND Clinical Trial[ptyp]	4

このうち、要望内容関連の第 II 相以降の臨床試験及び薬物動態試験等に係る公表文献として 12 報、国内臨床試験として 3 報を選定した。その他に、上記以外のガイドラインの根拠論文となる 2 報を選定した。なお、国内症例報告 2 報に関しては、「(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に

ついて」に記載した。

2) 医中誌 web にて、以下の条件で検索したところ、下記が該当した。(検索日：2011年12月12日)

検索語、絞り込み条件	検索式	件数
イリノテカン 小児がん (絞り込み：会議録除く)	((Irinotecan/TH or イリノテカン/AL) and (小児癌/TH or 小児がん/AL)) and (PT=会議録除く)	22
イリノテカン 神経芽腫 (絞り込み：会議録除く)	((Irinotecan/TH or イリノテカン/AL) and (神経芽細胞腫/TH or 神経芽腫/AL)) and (PT=会議録除く)	20
イリノテカン 横紋筋肉腫 (絞り込み：会議録除く)	((Irinotecan/TH or イリノテカン/AL) and (横紋筋肉腫/TH or 横紋筋肉腫/AL)) and (PT=会議録除く)	4
イリノテカン 肝芽腫 (絞り込み：会議録除く)	((Irinotecan/TH or イリノテカン/AL) and (肝芽腫/TH or 肝芽腫/AL)) and (PT=会議録除く)	3
イリノテカン ユーイング (絞り込み：会議録除く)	((Irinotecan/TH or イリノテカン/AL) and ユーイング/AL) and (PT=会議録除く)	1
イリノテカン 髄芽腫 (絞り込み：会議録除く)	((Irinotecan/TH or イリノテカン/AL) and (髄芽細胞腫/TH or 髄芽腫/AL)) and (PT=会議録除く)	0

このうち、要望内容関連の国内臨床試験 4 報を選定した。国内症例報告 8 報に関しては、「(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について」に記載した。

以下、要望者記載の外国文献 12 報に追加情報を含めて記載し、企業側からの追加情報として、外国文献 5 報、国内文献 4 報の内容を記載する。また、癌腫毎に並び替えて、記載した。

<海外における臨床試験等>

* 固形腫瘍

1) Bomgaars LR, Bernstein M, Krailo M, et al. Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007;25(29):4622-7. ^{要望-4)} (要望書記載の文献)

不応性の小児固形腫瘍を対象とした、イリノテカンの有効性検証のための第 II 相試験である。主要評価項目は奏効率、副次的評価項目は毒性、薬物動態、薬力学 (PD)、UGT1A1 遺伝子多型との関係とした。181 例が登録され、うち 171 例が適格とされた。レジメンは 50 mg/m²/day (1 時間かけて点滴静注)、5 日間投与、3 週毎繰り返した。

161 例 (1-23 歳) が有効性評価可能で、肝芽腫の 1 例が完全寛解 (complete response: CR)、部分寛解 (partial response: PR) は、髄芽腫 4 例、横紋筋肉腫 1 例、神経芽腫 1 例、ジャーミノーマ 1 例で、奏効率は 5%であった。

Grade 3 以上の有害事象としては、Grade 4 の好中球減少症、Grade 3 又は 4 の

血小板減少症、Grade 3 又は 4 の下痢が認められた。

79 例（2-23 歳、中央値 10 歳）を対象に、イリノテカン及びその代謝物の薬物動態を評価したところ、患者間で AUC に変動（7-20 倍）が認められた（下表）。

UGT1A1 遺伝子多型と毒性（下痢又は血小板減少症）又は薬物動態パラメータとの間には相関を認めなかった。

Table 4. Pharmacokinetic Parameters for Irinotecan and Metabolites

Drug	No. of Patients	AUC _{inf} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		t _{1/2} (hours)		CL (mL/min/m ²)		Vd _{ss} (L/kg)	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Irinotecan	79	2,626	1,443	726	482	4.7	2.3	374	148	3.1	1.6
SN-38	79	84	67	13	5.6	7.6	11	—	—	—	—
SN-38G	79	269	178	29	15	12.6	21	—	—	—	—
APC	60	511	500	58	51	4.6	2	—	—	—	—

Abbreviations: SD, standard deviation; AUC_{inf}, area under the curve extrapolated to infinity; C_{max}, maximum serum concentration; t_{1/2}, terminal half-life; CL, clearance; Vd_{ss}, volume of distribution at steady-state.

2) Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, et al. Phase I Trial of Temozolomide and Protracted Irinotecan in Pediatric Patients with Refractory Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2004;10(3):840-8. 要望-14)

再発小児固形癌患者（12例、1-23歳）を対象（ユーイング肉腫7例、神経芽腫2例、ウィルムス腫瘍1例、ependymoma 1例、low-grade glioma 1例）に、テモゾロミドとイリノテカンを併用した場合のmaximum tolerated dose（MTD）を求める第I相試験である。テモゾロミド（100 mg/m²/day、空腹時経口投与）は最初の5日間投与し、テモゾロミド投与の1時間後にイリノテカン（10 mg/m²/day 6例、15 mg/m²/day 6例、1時間以上かけて点滴静注）を5日間連続投与2日間休薬後、イリノテカンのみを5日間連投し、28日を1コースとした。

Grade 3以上の有害事象は下表の通りであった。好中球減少症、血小板減少症、下痢、嘔吐、発熱、感染が認められた。イリノテカン高投与量群の2例にDLTが見られ、その1例はGrade 4の下痢、もう1例はGrade 2の好中球減少症を伴う菌血症であった。MTDは、テモゾロミド（100 mg/m²/day）＋イリノテカン（10 mg/m²/day）であった。骨髄抑制は最小限で非累積的であった。

Table 2 Grade 3–4 toxicity summary for first course and entire study^a

Grade 3–4 toxicity	IRN ^b (10 mg/m ² /day) TEM (100 mg/m ² /day) 6 patients 37 courses		IRN (15 mg/m ² /day) TEM (100 mg/m ² /day) 6 patients 19 courses	
	Course 1	Other courses	Course 1	Other courses
Neutropenia ^c	1	2	1	0
Thrombocytopenia	0	2	0	0
Diarrhea	0	0	1 ^d	2
Vomiting	0	0	1	1
Fever	0	1	0	0
Infection	0	0	1 ^d	0

^a Toxicities noted during first course/entire study.

^b IRN, irinotecan; TEM, temozolomide.

^c All resolving within 5 days and not considered dose limiting.

^d Defined as dose-limiting toxicity.

テモゾロミド、イリノテカンの薬物動態評価の結果は下記のとおりであった。薬物動態学的相互作用は認められず、クリアランスは、単剤投与時と同様であった。また、MTDで臨床的に意義のある各活性代謝物（SN-38ラクトン型及びMTIC）の曝露が得られた。

Table 3 Summary of temozolomide pharmacokinetic parameters in patients with pharmacokinetic studies on day 1 (n = 9)

Parameter (units)	Mean	Median	Range
TEM ^a AUC (µg/ml·h)	28.6	20.4	(13.5–74.2)
TEM clearance (liter/h/m ²)	4.7	4.9	(1.3–7.4)
MTIC AUC (µg/mL·h)	0.85	0.50	(0.39–1.82)
Ka (hr ⁻¹)	9.3	2.7	(0.3–49)
Tau (hr)	0.09	0.03	(0.01–0.35)
TEM t _{1/2} (h)	2.5	2.1	(0.5–5.9)

^a TEM, temozolomide; AUC, area under the curve; Cl, clearance; MTIC, 5-(3-methyltriazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide.

Table 4 Summary of irinotecan pharmacokinetic parameters by dose in patients receiving concomitant temozolomide and in historical controls who received irinotecan at a dose of 20 mg/m²/day × 5 days for 2 weeks

Parameter (units)	With temozolomide		Without temozolomide
	Irinotecan 10 mg/m ² 6 patients 10 study days	Irinotecan 15 mg/m ² 4 patients 5 study days	Irinotecan 20 mg/m ² 35 patients 57 study days
Irinotecan lactone AUC (ng/ml·h)	222.0 (84.9–462.5) ^a	375.3 (170.7–478.0)	267.7 (152.0–744.8)
Irinotecan lactone clearance (liter/h/m ²)	38.1 (13.4–108.2)	36.8 (27.2–80.6)	60.0 (15.1–120.4)
SN-38 lactone AUC (ng/ml·h)	31.6 (12.3–49.9)	38.0 (24.6–48.4)	18.5 (4.5–70.1)
SN-38G lactone AUC (ng/ml·h)	69.2 (42.8–236.2)	102.6 (69.8–130.3)	80.1 (37.8–371.0)

^a Median values listed, with ranges in parentheses.

^b AUC, area under the curve.

有効性は下表の通り。奏効がユーイング肉腫（1CR, 1PR）及び神経芽腫（1PR）で見られた。効果が認められた患者では、O⁶-methylguanine-DNA methyltransferaseの発現が低値又は欠損していた。

Table 5 Correlation of response with MGMT^a and MMR protein status

	Disease	Dose		MMR	Response	No. of courses
		level	MGMT			
Responders						
1	ES	1 ^b	0	Not done	CR	6 ^c
2	ES	1	0	Proficient	PR	6
3	NB	2 ^d	1+	Proficient	PR	5
4	ES	1	0	Proficient	MR	7
5	NB	1	1+	Deficient	SD	17
Nonresponders						
1	ES	2	0	Proficient	PD	2
2	ES	2	2+	Proficient	PD	3
3	ES	2	3+	Proficient	PD	2
4	WT	2	2+	Proficient	PD	1
5	LGG	1	0	Proficient	PD	1
6	ES	1	3+	Not done	PD	1
7	EP	1	1+	Not done	NE	5

^a MGMT, O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase; MMR, mismatch repair phenotype; ES, Ewing's sarcoma; NB, neuroblastoma; WT, Wilms tumor; LGG, low-grade glioma; EP, ependymoma; NE, not evaluable.

^b Dose level 1 = Irinotecan 10 mg/m²/day; temozolomide 100 mg/m²/day.

^c Patient electively withdrew himself from study after 6 courses.

^d Dose level 2 = Irinotecan 15 mg/m²/day; temozolomide 100 mg/m²/day.

3) Furman WL, Stewart CF, Poquette CA, et al. Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. J Clin Oncol. 1999;17(6):1815-24.^{要望-16)} (NCI-PDQ ガイドライン、Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ[®]), Recurrent Childhood Rhabdomyosarcoma, Current Clinical Trials 記載の引用文献 14)

23 例 (2.9-21.3 歳) の再発小児固形癌患者 (神経芽腫 5 例、横紋筋肉腫 4 例、osteosarcoma 5 例、脳腫瘍 4 例、peripheral neuroepithelioma 4 例、その他 3 例) を対象に、イリノテカンの有効性を評価した第 I 相試験である。イリノテカン (1 時間かけて点滴静注) を 1 週間あたり 5 日間連投、2 週間連続、21 日毎を 1 サイクルとした ([qd×5]×2)。初回投与量は 20 mg/m²/day で、Grade 3 以上の有害事象が見られない場合は 20% ずつ増量し、24, 29 mg/m²/day を投与した。

有効性は、5PR, 16 stable disease (SD) が認められた。

有害事象は下表の通りであった。Grade 3 以上の有害事象として、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、好中球減少症が認められた。DLT は Grade 3/4 の下痢又は腹部仙痛で、24 mg/m² 投与群 (12 例) 中 6 例に見られた。MTD は 20 mg/m² であった。

Table 3. Toxicity Summary for Course 1

Toxicity	Irinotecan Dose Level (mg/m ²)					
	20 (n* = 9; 30 courses)		24 (n* = 12; 40 courses)		29 (n = 2; 14 courses)	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
Nausea	6	1	3	1	0	0
Vomiting	1	2	5	0	1	0
Abdominal pain	0	0	2	1	0	0
Diarrhea	5	3†	7	5	1	1
Neutropenia‡	1	4 (1, 2, 2, 6 d)	4	3 (1, 1, 11 d)	0	2 (4, 5 d)
Thrombo- cytopenia‡	1	0	2	0	0	0
DLT summary		2/9		6/12		1/2

Abbreviation: DLT, dose-limiting toxicity.

*Patients were originally stratified based on prior radiation therapy. Strata were subsequently combined, explaining the treatment of more than six patients at these dose levels (see Patients and Methods and Results).

†One patient's diarrhea was caused by *Clostridium difficile* infection.

‡Unacceptable or dose-limiting hematologic toxicity was defined as grade 4 and lasting > 7 days. Entries denote number of patients (duration in days).

薬物動態は下表の通りであった。MTD(20 mg/m²)における投与1日目のSN-38(活性代謝物)のAUC中央値は106 ng·h/mLであった。

Table 4. Irinotecan and SN-38 Lactone Systemic Exposures on Day 1

Irinotecan Dose (mg/m ²)	Irinotecan AUC*		SN-38 AUC*		REC	
	Median	Range	Median	Range	Median	Range
20 (n = 8)	398	87-1029	106	41-421	0.28	0.10-1.55
24 (n = 11)	346	223-571	80	26-211	0.32	0.08-0.49
29 (n = 2)	822	707-937	103	73-133	0.10, 0.14	—

Abbreviation: REC, relative extent of conversion of irinotecan to the active metabolite SN-38.

*Area under the concentration-time curve for hours 0 to 7. All values are expressed in ng·h/mL.

4) Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, et al. Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(2):101-5.^{要望}
-15) (NCI-PDQ ガイドライン、Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ[®]), Recurrent Childhood Rhabdomyosarcoma 記載の引用文献 11)

1999年1月から2000年7月の間に、MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) にてイリノテカンによる治療を受けた、前治療歴のある再発小児固形腫瘍患者(22例、2-33歳、中央値16.1歳)を対象に、イリノテカンの有効性と安全性を評価した。イリノテカンは、20 mg/m²/dayを1時間かけて点滴静注し、5日間連投後2日間休薬、2週間連続を1サイクルとした [(every day×5)×2]。場合によっては、特に最初のサイクルで10日間連投した。

有効性は下表の通りであった。評価可能 19 例中、4 例に客観的奏効（横紋筋肉腫 4 例中 2CR, 1PR。非ホジキンリンパ腫 3 例中 1PR）が見られた。

TABLE 2. Response to irinotecan

Diagnosis	Response (N = 19)			
	CR	PR	SD	PD
Rhabdomyosarcoma				
Embryonal	2 CR			1 PD
Alveolar		1 PR		
Undifferentiated sarcoma (with rhabdomyoblastic differentiation)			1 SD	
Osteosarcoma				6 PD
Ewing sarcoma				3 PD
Anaplastic neuroendocrine tumor				1 PD
Non-Hodgkin lymphoma		1 PR	1 SD	1 PD
Fibrosarcoma			1 SD	

CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

有害事象（22 例）は下表の通りであった。Grade 3 以上の有害事象としては、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、下痢、肺臓炎／肺浸潤が認められた。最も高頻度に発現した有害事象は下痢であった。

TABLE 3. Grading according to the National Cancer Institute: common toxicity criteria

Adverse event	0	1	2	3	4
Anemia	17	2	3	0	0
Leukopenia	9	4	5	4	0
Neutropenia	12	1	3	2	4
Thrombocytopenia	10	4	2	3	3
SGOT*	19	3	0	0	0
SGPT†	20	1	1	0	0
Diarrhea	6	9	3	3	1‡
Pneumonitis/pulmonary infiltrates	21	0	0	0	1

*Serum glutamic oxaloacetic transaminase.

†Serum glutamic pyruvic transaminase.

‡This patient refused further treatment because of severe diarrhea and weight loss.

Toxicities (n = 22).

*** 横紋筋肉腫**

5) Vassal G, Couanet D, Stockdale E, et al. Phase II trial of irinotecan in children with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma: a joint study of the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(4):356-61.^{要望-3)} (要望書記載の文献) (NCI-PDQ ガイドライン、Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ[®])、Recurrent Childhood Rhabdomyosarcoma 記載の引用文献 13)

再発・不応性の小児横紋筋肉腫を対象とした、イリノテカンの有効性評価の

ための第 II 相試験である。

イリノテカンの投与量は、体重 10 kg 以上の患者は 600 mg/m²/day、体重 10 kg 未満の患者は 20 mg/kg/day で、60 分かけて点滴静注した。レジメンは 1 日 1 回投与し、3 週で繰り返した。主要評価項目は、客観的奏効率とした。

35 例 (2-19 歳) が登録され、奏効率は 11.4% (35 例中、1CR, 3PR) であった。再発までの期間中央値は 1.4 ヶ月、生存期間中央値は 5.8 ヶ月であった。

試験中の治療関連死は認められなかった。Grade 3/4 の有害事象は下表の通りであった。合計 112 コース (中央値 2 コース (1-16 コース) / 症例) が投与され、主な Grade 3/4 の毒性としては、好中球減少症 46%、白血球減少症 34%、腹痛 17%、コリン作動性症候群 14%、悪心 11%、嘔吐 11%、貧血 11%、血小板減少症 9%、下痢 6%であった。

Table 3. Grade 3/4 NCI-CTC Hematologic Toxicity Related to Irinotecan by Patient (N = 35)

Toxicity	Grade 3				Grade 4			
	No. of Patients	%	No. of Cycles	%	No. of Patients	%	No. of Cycles	%
Leukopenia	8	23	25	23	4	11	5	5
Neutropenia	6	17	32	29	10	29	22	20
Thrombocytopenia	3	9	4	4	0	0	0	0
Anemia	4	11	6	6	0	0	0	0

Abbreviation: NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

Table 4. Grade 3/4 NCI-CTC Nonhematologic Toxicity Related to Irinotecan by Patient (N = 35)

Event	No. of Patients	%
Abdominal pain or cramping	6	17
Cholinergic syndrome	5	14
Nausea	4	11
Vomiting	4	11
Diarrhea	2	6
Anorexia	1	3
Constipation	1	3
Dehydration	1	3
Other: gastroenteritis	1	3
Confusion	1	3
Other: shock	1	3
Pneumonitis/pulmonary infiltrates	1	3
Renal failure	1	3
Total No. of patients with at least one grade 3/4 related AE	15	43

Abbreviations: NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; AE, adverse event.

6) Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, et al. Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2007;25(4):362-9. 要

望-2) (要望書記載の文献) (NCI-PDQ ガイドライン、Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ[®])、Recurrent Childhood Rhabdomyosarcoma 記載の引用文献 12)

新規発症の転移性横紋筋肉腫又は未分化型肉腫に対するイリノテカンの有効性と毒性を評価するため、ウインドウ第II相試験を実施した。イリノテカンウインドウ治療 (19例、21歳未満) では、イリノテカン (20 mg/m²/day、60分以上かけて点滴静注) の5日連続投与を2週間連続後、1週間休薬を1サイクルとし、2サイクル実施して (第0, 1, 3, 4週に投与)、第5週に評価した。イリノテカン・ビンクリスチンウインドウ治療 (50例) では、上記にビンクリスチン (1.5 mg/m²) を週1回併用し、2サイクル実施し (第0, 1, 3, 4週に投与)、第5週に評価した。ウインドウ治療で奏効が得られた患者については、6週以降41週まで、VAC療法 (ビンクリスチン1.5 mg/m²、ダクチノマイシン1.5 mg/m²、シクロフォスファミド2.2 mg/m²) とウインドウ治療を交互に投与する治療を実施し、ウインドウ治療で奏効が得られなかった患者ではVAC療法のみを行った。15から22週 (要旨では21週) に、放射線治療も行った。

イリノテカンウインドウ治療では、奏効率 (PR/CR) は42%だったが、一方で進行例 (PD: progressive disease) が32%発生したため、症例登録が中止された。イリノテカン・ビンクリスチンウインドウ治療では、奏効率は70%、進行は8%であった。

Grade 3以上の有害事象は、下表の通りであった。腹痛、下痢、脱水を含む消化管毒性が主な副作用であった。

Table 4. Toxicity by Phase of Therapy for Eligible Patients on D9802 and D9802R

Type of Toxicity	Irinotecan				Vincristine + Irinotecan			
	Course 1	Course 2	No.	%	Course 1	Course 2	No.	%
Dehydration	3	1	4	21	7	6	12	24
Hypokalemia	3	2	5	26	3	2	5	10
Infection no neutropenia	3	1	4	21	2	4	5	10
Febrile neutropenia	0	0	0	0	3	3	6	12
Red cell transfusion	3	1	4	21	10	5	14	28
Vomiting	3	1	4	21	2	2	4	8
Abdominal pain	2	0	2	10	8	7	11	22
Hemorrhage	2	0	2	10	1	0	1	2
Platelet transfusion	2	0	2	10	2	0	2	4
Diarrhea	1	0	1	5	8	5	11	22
Elevated ALT	0	0	0	0	4	1	4	8
CNS hemorrhage	1	0	1	5	0	0	0	0
Hyperuricemia	1	0	1	5	0	0	0	0
Documented infection	1	0	1	5	4	1	5	10
Hyponatremia	1	1	2	10	6	0	6	12
Colitis	0	0	0	0	3	0	6	12
Anemia	0	0	0	0	6	2	7	14
Hyperglycemia	0	0	0	0	3	1	4	8
Leukopenia	0	0	0	0	3	4	6	12
Neutropenia	0	0	0	0	4	6	8	16
Lymphopenia	0	0	0	0	2	0	2	4
Neuropathy sensory	0	0	0	0	3	1	3	6

14例 (イリノテカンウインドウ4例、併用ウインドウ10例) で薬物動態を評価した (下表)。イリノテカン単剤とビンクリスチン・イリノテカン併用レジメンとの間で、イリノテカン及び活性代謝物 SN-38 の薬物動態には差がなかった。

Table 5. Pharmacokinetic Parameters in Patients Receiving Irinotecan Alone (D9802) and Irinotecan and Vincristine (D9802R)

Parameter	D9802 (n = 4)		D9802R (n = 10)		P
	Median	Range	Median	Range	
Irinotecan lactone AUC (ng/mL · hr)	423.3	247.6-547.6	275.4	179.6-590.3	.30
Irinotecan lactone clearance (L/hr/m ²)	36.5	27.0-45.0	59.1	25.5-101.2	.12
SN-38 lactone AUC (ng/mL · hr)	14.8	7.8-42.8	32.9	25.2-77.6	.050
SN-38G lactone AUC (ng/mL · hr)	73.1	39.5-85.5	46.1	24.2-234.9	.70

NOTE. All patients received irinotecan 20 mg/m²/day × 5 days for 2 weeks.
Abbreviations: AUC, area under the curve; hr, hour.

7) Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. Randomized phase II window trial of two schedules of irinotecan with vincristine in patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2010;28(30):4658-63. 要望-17) (要望書記載の文献)

1 回目の再発・再燃時の横紋筋肉腫患者に対して、イリノテカン・ビンクリスチン併用療法の 2 つの異なる投与スケジュールを比較するため、ランダム化第 II 相試験を実施した。レジメンは以下の表の通りとした。治療 1A では、イリノテカン (20 mg/m²/day、第 1~5 日、点滴静注) + ビンクリスチン (1.5 mg/m² (max 2 mg)、第 1 日、点滴静注) を第 1, 2, 4, 5 週に投与した。治療 1B では、イリノテカン (50 mg/m²/day、第 1~5 日、点滴静注、第 1, 4 週) + ビンクリスチン (1.5 mg/m² (max 2 mg)、第 1 日、点滴静注、第 1, 2, 4, 5 週) を投与した。92 例 (21 歳未満) の適格患者がランダム化され、治療 1A に 45 例、治療 1B に 47 例が登録された。

評価可能例は 89 例 (1A 42 例、1B 47 例) で、治療 1A では 5CR+6PR (奏効率 26%) に対し、治療 1B では 0CR+17PR (奏効率 37%) であった。1 年無増悪生存率及び全生存割合は、1A でそれぞれ 37% 及び 55%、1B で 38% 及び 60% であった。

Table 1. Treatment Regimen for Randomly Assigned Patients

Chemotherapy	Regimen 1A	Regimen 1B
Irinotecan (IV)	20 mg/m ² for 5 days on weeks 1, 2, 4, 5, 13, 14, 25, 26, 34, 35, 46, 47, 49, 50	50 mg/m ² for 5 days on weeks 1, 4, 13, 25, 34, 46, 49
Vincristine (IV), 1.5 mg/m ² *	Weeks 1, 2, 4, 5, 13, 14, 25, 26, 34, 35, 46, 47, 49, 50	Identical to 1A
Doxorubicin (IV), 75 mg/m ²	Weeks 7, 16, 28, 37, 40	Identical to 1A
Cyclophosphamide (IV), 1.2 g/m ²	Weeks 7, 16, 28, 37, 40	Identical to 1A
Etoposide (IV), 100 mg/m ² /d × 5	Weeks 10, 19, 22, 28, 31, 37	Identical to 1A
Ifosfamide (IV), 1.8 g/m ² /d × 5	Weeks 10, 19, 22, 28, 31, 37	Identical to 1A

Abbreviation: IV, intravenous.
*Maximum dose, 2 mg.

両レジメンで、投与開始から最初の 6 週間で、予期せぬ毒性及び死亡は認められなかった。レジメン 1A の 50% 及びレジメン 1B の 66% に Grade 3 以上の有害事象が見られた。幾つかの重要な毒性の発現は、両レジメン間で統計学的に

有意差は認められなかった。好中球減少症はレジメン 1A で少なかったが、発熱性好中球減少症では差は認められなかった。両レジメンの 2%の患者に Grade 3 以上の血小板減少症が認められた。

***神経芽腫**

8) Vassal G, Giammarile F, Brooks M, et al. A phase II study of irinotecan in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a European cooperation of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) and the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG). Eur J Cancer. 2008;44(16):2453-60.^{要望-5)} (要望書記載の文献)

再発・不応性の小児神経芽腫 (37 例、0-16 歳) を対象とした、イリノテカンの有効性と安全性評価のための第 II 相試験である。イリノテカンの投与量は、体重 10 kg 以上の患者は 600 mg/m²/day、体重 10 kg 未満の患者は 20 mg/kg/day で、60 分かけて点滴静注した。レジメンは 1 日 1 回投与し、3 週で繰り返した。主要評価項目は、客観的奏効率とした。

客観的な奏効例はなく、評価可能であった 30 例のうち、13%が SD であった。再発までの期間中央値は 1.4 ヶ月、生存期間中央値は 8.8 ヶ月であった。

37 例の患者に合計 142 コースが投与され、中央値は、2 コース (1~17 コース) / 症例であった。試験中の治療関連死は認められなかった。主な Grade 3-4 の有害事象は下表の通りで、好中球減少症 65%、貧血 43%、血小板減少症 38%、嘔吐 13.5%、腹痛 8%、悪心 5%であった。

Table 3 – Grade 3–4 NCI-CTC haematological irinotecan related toxicity (N=37)

	Grade 3		Grade 4	
	No. pts	%	No. cycles	%
Leucopenia	13	35	18	13
Neutropenia	14	38	33	24
Thrombocytopenia	6	16	8	6
Anaemia	12	32	14	10

Table 4 – Grade 3–4 NCI-CTC non-haematological irinotecan related toxicity (N=37)

Event	No. pts	%
Vomiting	5	13
Abdominal pain or cramping	3	8
Nausea	2	5
Cholinergic syndrome	1	3
Diarrhoea	1	3
Infection without neutropenia	1	3
Bilirubin	1	3
Urticaria	1	3
Bone pain	1	3
Total number of patients with at least one grade 3-4 related AE	11	30

9) Bagatell R, London WB, Wagner LM, et al. Phase II study of irinotecan and

temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol. 2011;29(2):208-13.^{要望-12)} (要望書記載の文献)

再発・不応性の小児神経芽腫患者に対して、イリノテカン・テモゾロミド併用療法の有効性を検証するための第II相試験であり、主要評価項目は奏効率とした。イリノテカン (10 mg/m²/day) は、第1, 2, 3, 4, 5日及び第8, 9, 10, 11, 12日に1時間かけて点滴静注し、テモゾロミド (100 mg/m²/day) は、第1, 2, 3, 4, 5日にイリノテカン投与の少なくとも1時間前に経口投与し、これを1コースとして21日毎、最大6コースまで繰り返した。有効性は3コース後と6コース後に国際神経芽腫奏効規準 (INRC) を用いて評価した。第1群 (stratum 1) はCT及びMRIにより測定可能なRECIST評価病変のある症例28例 (0-14歳) を登録し、第2群 (stratum 2) はMIBGシンチ又は骨髄穿刺/生検のみで評価できる症例27例 (1-18歳) の登録を行った。

客観的奏効率は15% (8/55例) で、うち4例がCRであった。第1群の50%にあたる14例と、第2群の56%にあたる15例がSDであった。

死亡に至った有害事象は無く、Grade 3 又は 4 の有害事象は下表の通りであった。Grade 3 又は 4 の下痢は 6%未満で、好中球減少症は、第1群で 18%、第2群で 35%、血小板減少症は、第1群で 7%、第2群で 19%であった。低カリウム血症は、第1群で 7%、第2群で 11%であった。その他の Grade 3 又は 4 の有害事象は、各群で 1 又は 2 例に認められた。

Toxicity	Stratum 1 (n = 28)		Stratum 2 (n = 27)	
	No. of Patients	%	No. of Patients	%
Hematologic	11	39	14	52
Neutropenia	7	25	12	44
Thrombocytopenia	2	7	5	19
Anemia	4	14	4	15
Fever/infection	3	11	9	33
Pain	3	11	1	4
Anorexia/nausea/ermsis	4	14	2	7
Diarrhea	1	4	2	7
Hypokalemia	2	7	3	11

*ユーイング肉腫

10) Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. Pediatr Blood Cancer. 2009;53(6):1029-34.^{要望-13)} (要望書記載の文献) (NCCN ガイドライン記載の引用文献 10)

2006年1月～2009年4月にMSKCCにおいて、イリノテカン・テモゾロミド併用療法を受けた再発又は進行ユーイング肉腫患者を対象に行われた、本併用療法の最良効果、治療効果持続期間 (TTP)、安全性をレトロスペクティブに評価したケースシリーズである。イリノテカン (20 mg/m²/day) は、第1, 2, 3, 4, 5日及

び第8, 9, 10, 11, 12日に静脈内投与、テモゾロミド (100 mg/m²/day) は第1, 2, 3, 4, 5日に、イリノテカン投与の1時間前に経口投与し、21日周期とした。

20例 (2-40歳、中央値19.5歳) の患者が、合計154コースの治療を実施し、評価可能な19例で、5CR+7PR (奏効率63%) を示した。再発又は進行ユーイング肉腫患者 (20例) のTTP中央値は8.3ヵ月、再発ユーイング肉腫患者 (14例) のTTP中央値は16.2ヵ月であった。

Grade 3-4の有害事象は下表の通りであった。7コースでGrade 3の下痢、1コースでGrade 3の腸炎、全肺放射線治療の既往がある1例でGrade 3の肺臓炎、19コースでGrade 3-4の好中球減少症、16コースでGrade 3-4の血小板減少症が見られた。

TABLE III. Toxicity Summary (n = 154 cycles of irinotecan/temozolomide)

Toxicity	Grade 3	Grade 4	Total/percentage
Diarrhea	7	0	7/4.5
Colitis	1	0	1/0.6
Neutropenia	12	7	19/12.3
Thrombocytopenia ^a	13	3	16/10.4
Pneumonitis	1	0	1/0.6
Hospitalizations			
Febrile neutropenia	2		
Diarrhea/dehydration	3		
Colitis	1		
Pneumonitis	1		

^aThrombocytopenia data from 150 cycles of therapy in 19 patients. One patient was thrombocytopenic prior to and throughout treatment and was not included in the analysis.

1 1) Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):132-9.^{要望-10)} (要望書記載の文献) (NCI-PDQ ガイドライン、Ewing Sarcoma Family of Tumors Treatment (PDQ[®])、Ewing Sarcoma: Recurrent Tumors、Standard Treatment Options 記載の引用文献9、NCCN ガイドライン記載の引用文献12)

既報の第I相試験に登録された7例を含む、4施設で登録された合計16例 (7-33歳、中央値18歳) の再発又は新規発症で骨髄転移のあるユーイング肉腫に対して、イリノテカン・テモゾロミド併用療法を実施したケースシリーズである。イリノテカン (10-20 mg/m²/day) は、第1, 2, 3, 4, 5日及び第8, 9, 10, 11, 12日に1時間以上かけて点滴静注、テモゾロミド (100 mg/m²/day) は、第1, 2, 3, 4, 5日にイリノテカン投与の少なくとも1時間前に経口投与し、21日周期とした。これを1コースとして21~28日毎に繰り返した (第I相試験では28日毎)。16例の患者に合計95コースの治療が行われ、中央値は5コース/症例であった。

有効性評価は14例で可能で、1CR, 3PR, 3MR (minor response)、奏効期間中央値は30週間であった。全16例の治療効果持続期間中央値は、20週間であった。

死亡に至った有害事象は無く、Grade 3-4の有害事象の詳細は下表の通りであ

った。Grade 3-4 の好中球減少症が 2%、血小板減少症が 3%、嘔吐が 8%、下痢が 11%に認められた。

TABLE II. Summary of Toxicity

	21-day schedule	28-day schedule	Cumulative
Total number of patients	9	7	16
Total number of courses	67	28	95
Median courses per patient (range)	6 (2-17)	3 (1-7)	5 (1-17)
Courses with grade 3-4 neutropenia	1 (2%) of 59 ^a	1 (4%) of 28	2 (2%) ^b
10 mg/m ² /day	0 of 24	1 (5%) of 21	
15 mg/m ² /day	0 of 12	0 of 7	
20 mg/m ² /day	1 (4%) of 23	—	
Courses with grade 3-4 thrombocytopenia	1 (2%) of 59 ^a	2 (7%) of 28	3 (3%) ^b
10 mg/m ² /day	0 of 24	2 (10%) of 21	
15 mg/m ² /day	0 of 12	0 of 7	
20 mg/m ² /day	1(4%) of 23	—	
Courses with grade 3-4 vomiting	5 (7%) of 67	3 (11%) of 28	8 (8%)
10 mg/m ² /day	0 of 32	0 of 21	
15 mg/m ² /day	4 (33%) of 12	3 (43%) of 7	
20 mg/m ² /day	1 (4%) of 23	—	
Courses with grade 3-4 diarrhea	6 (9%)	4 (14%)	10 (11%)
10 mg/m ² /day	0 of 32	0 of 21	
15 mg/m ² /day	4 (33%) of 12	4 (57%) of 7	
20 mg/m ² /day	2 (9%) of 23	—	

^aOf 59 courses assessable for hematologic toxicity; ^bof 87 total courses assessable for hematologic toxicity.

* 軟部肉腫

1 2) Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, et al. Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. Cancer. 2006;106(3):703-7. ^{要望-6)} (要望書記載の文献)

過去に 1-3 種類の化学療法歴のある、小児の再発軟部肉腫 (32 例、1-18.5 歳) を対象に、イリノテカン単剤 (20 mg/m²/day、1 時間かけて点滴静注) を 5 日間連続投与、2 週間連続、2 週間休薬を 1 コースとして、4 週間毎に少なくとも 2 コース繰り返すレジメンの有効性と安全性を評価する非盲検非無作為化多施設共同第 II 相試験である。

有効性評価は 30 例 (ユーイング肉腫 13 例、横紋筋肉腫 12 例、線維形成性小円形細胞肉腫 3 例、その他 2 例) で可能であり、奏効率は 23% (2CR, 5PR) で、ユーイング肉腫で 38% (2CR, 3PR)、横紋筋肉腫で 16% (2PR) であった。

32例に合計79サイクルの治療が行われた。58%のサイクルにおいて下痢が発生し、うち9件がGrade 3又は4であった。その他のGrade 3以上の有害事象としては、Grade 3の貧血及びGrade 4の血小板減少症が3例、5サイクルに、Grade 3-4の好中球減少症が8サイクルに認められた。

* 肝芽腫

1 3) Qayed M, Powell C, Morgan ER, et al. Irinotecan as maintenance therapy in

high-risk hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(5):761-3.^{要望-11)} (NCI-PDQ ガイドライン、Childhood Liver Cancer Treatment (PDQ[®]), Treatment of Hepatoblastoma, Treatment Options for Stage IV 記載の引用文献 23)

イリノテカンを投与された高リスク小児肝芽腫患者 3 例（うち 2 例はビンクリスチンとの併用）の症例報告である。

投与量は、以下の通り。症例 1（3 歳）：イリノテカン（20 mg/m²/day×5 days）+ビンクリスチン（1.5 mg/m²×1day）を 3 週間サイクルで点滴静注した。最初の 2 サイクルで忍容性を示したため、イリノテカン（50 mg/m²/day×5 days）に増量した。症例 2（1 歳 1 ヶ月）：イリノテカン（50 mg/m²/day×5 days）+ビンクリスチン（1.5 mg/m²×1day）を点滴静注した。途中、7 サイクルでイリノテカン（80 mg/m²/day×5 days）の経口投与を行ったが、静脈内投与に変更した。症例 3（2.5 歳）：イリノテカン（50 mg/m²/day×5 days）を点滴静注した。

2 例は臨床的寛解を示した。維持療法として、イリノテカンの 1-2 年コースを実施し、3 例とも無病であった。うち、2 例は 8 ヶ月及び 6 年間無治療中である。毒性は最小限で、良好な忍容性を示した。

*薬物動態試験

14) Crews KR, Stewart CF, Jones-Wallace D, et al. Altered irinotecan pharmacokinetics in pediatric high-grade glioma patients receiving enzyme-inducing anticonvulsant therapy. *Clin Cancer Res*. 2002;8(7):2202-9.^{企業-9)}

重度神経膠腫の小児患者（31例、3-21歳）を対象に、酵素誘導作用を示す抗痙攣剤によるイリノテカンの薬物動態への影響を調べた。

イリノテカン（20 mg/m²/day、60分かけて点滴静注、5日間連続投与、2日間休薬）を2週間連続して21日毎に実施した。コース1の1, 12日目に採血し、イリノテカン及び代謝物の濃度を測定した。

薬物動態の結果は、下表の通りであった。抗痙攣剤を使用している患者では、抗痙攣剤を使用していない患者に比べて、イリノテカンラクトン型とSN-38ラクトン型のAUCが有意に低く（それぞれ $P = 0.01$, $P = 0.002$ ）イリノテカンラクトン型のクリアランスも有意に高かった（ $P = 0.0003$ ）。

Table 2 Comparison of day 1 pharmacokinetics of lactone and total irinotecan, SN-38, SN-38G, and APC in patients receiving EIAs and in those who did not receive EIAs^a

	Patients who received EIAs ^b (n = 10)	Patients who received no EIAs ^b (n = 21)	P
Irinotecan			
Lactone AUC	237.6 (165.5–419.5)	324.0 (205.4–531.6)	0.01 ^c
Lactone clearance	83.1 (60.6–119.0)	55.5 (33.4–87.8)	0.0003 ^c
Total AUC	1317.2 (512.9–2323.5)	1160.5 (658.2–2077.2)	0.47
Total clearance	11.8 (6.2–37.7)	13.6 (4.9–24.7)	0.44
SN-38			
Lactone AUC	13.8 (6.1–32.9)	28.4 (9.0–119.1)	0.002 ^c
Total AUC	49.6 (28.7–110.4)	95.6 (39.1–358.1)	0.002 ^c
SN-38G			
Lactone AUC	78.2 (61.1–139.0)	80.8 (42.3–160.9)	0.72
Total AUC	154.9 (118.9–282.5)	164.3 (77.9–356.6)	1.0
APC			
Lactone AUC	81.1 (21.5–135.7)	57.0 (32.1–90.6)	0.27
Total AUC	130.9 (38.0–459.3)	142.6 (68.7–282.4)	0.69

^a Irinotecan (20 mg/m²) was administered to all patients on day 1.

^b All values are the median (range); units for AUC = ng·h/ml; units for clearance = liters/h·m².

^c Statistically significant difference between the group who received EIAs and those who did not receive EIAs.

代謝率は下表の通りであった。抗癌薬剤を使用している患者では、グルクロン酸抱合の割合が高く ($P = 0.0009$)、イリノテカンのAUCに対するSN-38のAUCの比は、低かった ($P = 0.02$)。

Table 3 Comparison of day 1 metabolic ratios in patients who received EIAs and in those who did not receive EIAs

	Patients who received EIAs ^a (n = 10)	Patients who received no EIAs ^a (n = 21)	P
Lactone			
Glucuronidation ratio ^b	4.8 (2.8–8.2)	2.0 (0.3–7.6)	0.0009 ^c
Oxidation ratio ^d	0.3 (0.1–0.8)	0.2 (0.1–0.4)	0.07
SN-38:irinotecan ratio ^e	0.1 (0.05–0.2)	0.2 (0.04–0.7)	0.03 ^c
Total			
Glucuronidation ratio	2.2 (1.5–3.0)	1.2 (0.2–3.0)	0.0006 ^c
Oxidation ratio	0.1 (0.02–0.7)	0.1 (0.06–0.2)	0.63
SN-38:irinotecan ratio	0.08 (0.02–0.2)	0.2 (0.06–0.5)	0.02 ^c

^a Values are expressed as median (range).

^b SN-38G AUC:SN-38 AUC.

^c Statistically significant difference between the group who received EIAs and those who did not receive EIAs.

^d APC AUC:irinotecan AUC.

^e SN-38 AUC:irinotecan AUC.

Grade 3以上の有害事象としては、Grade 3の下痢3例、Grade 3の悪心及び嘔吐2例、Grade 3/4の好中球減少症3例、Grade 3の貧血2例、Grade 3の低カリウム血症3例、Grade 3の低ナトリウム血症2例が認められた。Grade 3以上の有害事象の発現と抗癌薬剤の使用との間には関連が見られなかった。

<日本における臨床試験等>

* 固形腫瘍

1) Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, et al. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24(2):94-100.^{要望-18)} (要望書記載の文献)

再発小児固形腫瘍 (28例、3-19歳) を対象とし用量設定を目的とした第I相試験である。Dose Limiting Toxicities (DLT)、MTD、及び有効性を評価した。イリノテカン (50-200 mg/m²/day) は、第1, 2, 3日に2時間かけて点滴静注し、28日周期のレジメンで治療された。

80-200 mg/m²/day投与群の大多数で腫瘍マーカーの低下が認められ、140-200 mg/m²/day投与群の4例 (神経芽腫3例、平滑筋肉腫1例) にPRが認められた。投与量毎の抗腫瘍活性は下表の通り。

TABLE 5. Antitumor activity of irinotecan by dose

Dose (mg/m ² × 3 d)	No. of patients	Number of				
		PR	SD(TMt ↓)	SD	PD	ND
60	3		1	1		1
70	3			3		
80	5		4		1	
90	2		2			
100	2		1		1	
120	2		2			
140	2	1	1			
160	2	1	1			
180	4		2		2	
200	3	2				1

PR, partial response; SD(TMt ↓), stable disease but with transient decrease in tumor marker levels; SD, stable disease; PD, progressive disease; ND, not definitive.

Grade 4 の血液毒性及び Grade 3 の非血液毒性は、下表の通りであった。Grade 2 又は 3 の嘔吐が 28 例中 17 例に見られた。DLT は 200 mg/m²/day 投与群の 50% 以上で観察され、下痢と血液毒性であった。MTD は、160-180 mg/m²/day であった。

TABLE 3. Nadir of leukocytes, granulocytes, and platelets, and number of grade 4 hematopoietic and grade 3 nonhematopoietic toxicities by irinotecan dose

Dosage (mg/m ² × 3 d)	No. of patients	No. of courses	Leukocyte nadir (/mm ³)	Granulocyte nadir (/mm ³)	Platelet nadir (×10 ⁹ /mm ³)	Grade 4 hematopoietic toxicity/course	Grade 3 nonhematopoietic toxicity (diarrhea)/course
60	3	6	1,300-3,400	616-1,107	66-155	0/6	0/6
70	3	5	1,000-2,600	492-792	38-247	0/5	0/5
80	5	10	720-3,500	86-1,278	20-153	2*/10	0/10
90	2	4	200-4,100	1,040-1,394	7-115	2*/4	0/4
100	2	4	1,100-1,700	348-663	37-128	0/4	0/4
120	2	3	1,400-2,800	574-1,300	27-96	0/3	0/3
140	2	4	1,300-2,300	266-884	41-90	0/4	2*/4
160	2	4	500-1,000	35-296	16-31	2†/4	1‡/4
180	4	5	500-1,400	110-539	27-67	2/5	1/5
200	3	6	200-1,200	0-144	5-112	4/6	2/6

*One of the two grade 4 or 3 toxicities was seen after the second course.

†Both were seen after the second course.

‡This was seen after the second course.

投与量毎の薬物動態評価の結果は下表の通り。200 mg/m²/day 投与後の、イリノテカン及び活性代謝物の血漿中濃度はそれぞれ 93-2,820 ng/mL 及び 5.2-34.8 ng/mL、イリノテカンの平均 CL は 14.54 L/h/m² であった。

TABLE 4. Pharmacokinetic studies of irinotecan in seven patients

Patients	1	2	3	4	5	6-1	6-3	7-1	7-3
Dose of irinotecan	A	A	A	A	B	C	C	C	C
CPT-11									
Half-life (h)	11.16	4.90	7.11	7.83	8.33	4.29	5.16	6.63	7.01
AUC (µg × h/mL)	3.83	7.10	4.25	3.36	6.35	11.97	17.89	10.42	13.56
Clearance (L/h × m ²)	13.05	8.45	14.13	20.83	12.59	16.70	11.18	19.20	14.75
Vdss (L/m ²)	154.2	56.5	141.7	177.5	87.9	56.5	51.1	135.2	99.1
SN-38									
Half life (h)	9.25	7.40	8.29	8.42	5.59	13.85	17.74	16.43	10.39
AUC (ng × h/mL)	49.5	163.5	108.9	178.2	175.3	319.0	504	183.6	325.5

6-1, day 1 of patient 6; 6-3, day 3 of patient 6; A, 60-80 mg/m² per day; B, 90 mg/m² per day; C, 180-200 mg/m² per day; AUC, area under curve; Vdss, volume distribution.

2) Kimura T, Kashiwase S, Makimoto A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(5):327-34.^{要望-19)} (要望書記載の文献)

要望書では、「医師主導治験の設定で登録された 3-18 歳の再発難治性の小児悪性固形腫瘍患者 11 例で体内薬剤動態を検討し、過去の諸外国の報告と相違ないことを示した。」と記載されている。

難治性小児固形腫瘍患者 (11例、3-8歳) を対象とした多施設 Phase I/II 試験で、ノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析 (PPK解析、NONMEM VI を使用) を用いて、イリノテカン及びその代謝物の薬物動態を解析した。イリノテカンの初回投与量は 40 mg/m²/day で (増量は 2 コース目から 5 mg/m²/day まで可)、第 1, 2, 3, 8, 9, 10 日に、1 日 1 回 1 時間かけて点滴静注し、3 週間毎に 8 週まで繰り返した。SN-38 の PK/PD と毒性指標との相関も評価した。

イリノテカンの平均 CL は 15.31 ± 5.95 L/h (13.06 ± 3.58 L/h/m²)、AUC_{0-∞} は 3547.0 ± 1406.5 ng·h/mL、イリノテカンの SN-38 に対する AUC 比は 5.0%。PPK 解析の結果、performance status (PS) の低下は CL の低下と有意に依存していた (p < 0.001)。治療開始 1 ヶ月間の白血球及び好中球の数値変化率は、SN-38 の C_{max} (r = 0.78, r = 0.74) 及び SN-38 の AUC₀₋₂ (r = 0.73, r = 0.73) と有意に相関していた。また、Grade 3 の好中球減少症が認められた。

3) Shitara T, Shimada A, Hanada R, et al. Irinotecan for children with relapsed solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23(2):103-10.^{要望-20)} (要望書記載の文献)

再発難治性小児固形腫瘍 (16例、1-12歳) を対象にイリノテカン (180 mg/m²/day、120 分間かけて点滴静注) を第 1, 2, 3 日投与、28 日周期のレジメンを投与したケースシリーズである。5 例 (31.3%、神経芽腫、横紋筋肉腫、腎芽腫、未分化肉腫、平滑筋肉腫、各 1 例) で奏効 (PR) がみられた。

有害事象は下表の通りであった。Grade 3 以上の有害事象は、白血球数の低下が 72%、顆粒球数の低下が 81%、血小板数の低下が 41%、下痢が 34%、嘔吐が 28% であった。

TABLE 3 Adverse Effects Observed in 32 Courses of Irinotecan Treatment for 16 Patients

	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Myelosuppression					
White blood cell count	0	1	8	22	<i>1</i>
Granulocyte count	0	1	5	13	<i>13</i>
Platelet count	5	6	8	11	2
Gastrointestinal tract					
Diarrhea	3	3	15	<i>4</i>	<i>7</i>
Vomiting	1	4	18	8	1

Note. Italic type indicates severe adverse effects.

4) 牧本敦. 医師主導型治験の現状 血液腫瘍領域の取り組み 塩酸イリノテカン第 I-II 相臨床試験. 日本小児臨床薬理学会雑誌 20 巻 1 号 Page 53-56(2007.12)
企業-2)

対象は難治性小児悪性固形腫瘍（小円形細胞肉腫及びその他の肉腫）の診断が確定し、かつ他の有効な治療法のない症例で、第 I 相試験で塩酸イリノテカンの最大耐用量（MTD）、用量規制毒性（DLT）を推定して推奨用量を決定した。さらに、第 II 相試験で奏効率の算定と有害事象の頻度並びに程度から推奨用量の妥当性を検討することとした。その結果、第 I 相部分で 1 例に DLT が出現し、効果安全性評価委員会で MTD と確認された時点で終了となった。目下は推奨用量が決定され、第 II 相部分を開始し現在に至っている。

5) 浅見恵子, 麦島秀雄, 土田嘉昭, 他. 小児固形腫瘍患者に対する塩酸イリノテカンの第 I 相臨床試験の実施. 日本小児臨床薬理学会雑誌 16 巻 1 号 Page 108-110 (2003.12) 企業-10)

塩酸イリノテカンの第一相臨床試験の結果を報告し、小児神経芽腫並びにその他の小児固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの最大耐用量（MTD）と副作用（DLT）を決定し、安全性と有効性を評価した。塩酸イリノテカン 200 mg/m²/日の連続 3 日間投与で、DLT が認められ、下痢と骨髄抑制が dose-limiting factor であることがわかった。血中薬物動態とクリアランスから MTD は 160-180 mg/m²/日、3 日間の連続投与の 25 日間隔の 2 クール投与と決定した。塩酸イリノテカンの抗腫瘍作用も確認できた。

*神経芽腫

6) 金子道夫, 麦島秀雄, 松永正訓, 他. 【小児固形悪性腫瘍の新しい治療】 小児に対する CPT-11 (irinotecan) の第 I 相臨床試験. 小児外科 33 巻 11 号 Page 1166-1173 (2001.11) 企業-11)

再発又は治療抵抗性小児神経芽腫 28 例に対し標題の検討を行った。irinotecan (A) は 60 mg/m²/日で開始し、以後 10~20 mg/m²/日毎に増量した。6 例中 3 例以上に Grade 4 の骨髄抑制又は Grade 3 以上の非造血器毒性(ただし嘔吐は除く)がみられた場合の投与量を最大耐用量（MTD）とした。その結果、A の 2 クールが投与された 23 例中 6 例で下痢や骨髄抑制が 2 クール目に強くみられた。又、28 例中 4 例で肝機能異常がみられた。200 mg/m² で DLT がみられ、その後の追加実験から MTD は 160~180 mg/m²、3 日間投与と決定した。A 200 mg/m² 点滴静注後の最高血漿濃度は 2,820 ng/ml、平均クリアランスは 14.5 l/時/m²、半減期 6.95 時間であった。

7) 廣田貴久, 川合紀子, 北川幸子, 他. 進行神経芽腫に対する Irinotecan Hydrochloride (CPT-11) の Phase I 研究. 癌と化学療法 28 巻 13 号 Page 2049-2054 (2001.12) 企業-12)

小児進行神経芽腫に対するイリノテカンの MTD、DLT、その他の毒性について Phase I 研究を行った。3 症例（1、2、4 歳女児）に対して 100～220 mg/m² のイリノテカン を 21 日ごとに 90 分静注で 3 日間連続投与を行い、計 11 コースについて検討した。その結果、1 日の最高嘔吐回数は 0～3 回で、220 mg/m² の 3 日間投与例では 3 回と増加した。1 日の最高下痢回数は 1～7 回で、220 mg/m² の 3 日間投与例では 7 回の水様性下痢と腹痛が 7 日間持続した。G-CSF は 8～17 日（平均 11.7 日）投与したが、末梢血では 140 mg/m² 3 日間投与以上で白血球数は Grade 4 の抑制を認め、重症感染の合併例はなく、血小板数は 100 mg/m² の 3 日間投与以上で Grade 4 の低下を 82%に認めた。以上よりイリノテカンは 180 mg/m² の 3 日間連日投与で骨髄抑制や下痢は認めるが、全身管理下で重症感染はなく、最大耐用量と考えられた。ただし腹部放射線照射例には注意が必要と思われる。

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

要望書記載の 1 報に、追加情報を加えて記載する。

1) Anderson P, Kopp L, Anderson N et al. Novel bone cancer drugs: investigational agents and control paradigms for primary bone sarcomas (Ewing's sarcoma and osteosarcoma). Expert Opin Investig Drugs. 2008;17(11):1703-15. 要望-21)

再発あるいは転移性ユーイング肉腫及び骨肉腫に対して、テモゾロミド＋イリノテカン併用療法を含む種々の化学療法や、血管新生抑制剤、抗 IGF-1R 抗体等の開発中の薬剤による治療についてのレビューである。再発ユーイング肉腫に対して、テモゾロミド＋イリノテカン併用療法及びシクロフォスファミド＋トポテカン併用療法共に、非常に有効であった。

（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) 要望書に記載された海外教科書

Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition

編者 Pizzo PA, Poplack DG 発行 Lippincott Williams & Wilkins 要望-22)

以下のとおり、企業が要望書原文に追記、又は内容を追加した。

1) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition 2011

編者 Pizzo PA, Poplack DG 発行 Lippincott Williams & Wilkins 要望-22)

1-1) Chapter10 General Principles of Chemotherapy（要望書原文に追記）

P292 Table 10.4 Pharmacologic Properties of the Commonly Used Anticancer Drugs の一つとしてイリノテカンが挙げられている。

Dose : 50 mg/m², Daily×5, q3wk 又は 125mg/m² Weekly×4, q6wk

Antitumor spectrum : rhabdomyosarcoma

Toxicities : myelosuppression, diarrhea, nausea and vomiting, alopecia, hepatic, dehydration, ileus とある。

P324 イリノテカン[®]は、第 I 相試験では、神経芽腫、肝芽腫及び脳腫瘍の一部に、明らかだが限定的な効果が報告されており、第 II 相試験では、横紋筋肉腫と髄芽腫に効果が示されている。

P325 UGT1A1*28 遺伝多型をもつ成人では neutropenia のリスクが高くなることから初回用量の減量が推奨されるが、小児用量は一般的に低いため、小児の試験では遺伝多型と毒性の関係は認められていない。

1-2) Chapter30 Neuroblastoma (要望書原文に追記)

P904 P912 再発神経芽腫の新しい治療法として、イリノテカンは比較的血液毒性がマイルドであることと、抗生物質の同時投与により下痢の症状を緩和できることから、近年集中的に研究されてきている薬剤である。イリノテカン・テモゾロミドの併用療法について、再発・不応の神経芽腫を対象とした Children's Oncology Group (以下、COG) による第 II 相試験 (ANML0421) が終了している (第 I 相試験でその併用の実行可能性は確かめられている。) この併用療法は、耐用性が高く、今後新規薬剤の併用療法を開発する適切なバックボーンになりそうだ。

1-3) Chapter 31 Rhabdomyosarcoma (要望書原文に追記)

P941 イリノテカンは、単剤もしくはビンクリスチンとの併用で、転移性の横紋筋肉腫に対して高度感受性を示す薬剤であることが証明された。Pappo AS らの文献^{要望-2)} (3(1)項に記載) より、併用療法で登録された 50 例の奏功率が 70% と著しく高く、進行が 8% のみであったことは、イリノテカン・ビンクリスチンの併用療法は、VAC 療法とは毒性プロファイルが重ならず、耐用性の高い薬剤の組み合わせである。

P946 再発・再燃の横紋筋肉腫の治療として、Mascarenha L らの文献^{要望-17)} (3(1)項に記載) より、ビンクリスチン・イリノテカン併用試験の内容が引用されている。[企業補足説明：1 回目の再発・再燃時の横紋筋肉腫患者に対するイリノテカン・ビンクリスチン併用療法の 2 つの異なる投与スケジュールを比較するランダム化第 II 相試験。詳細は 3(1)項を参照。]。局所再発患者に対する治療として、イホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド、あるいはトポテカンやイリノテカンなどの新規薬剤の前治療を受けてない患者に対しては、これらの薬剤は選択すべき治療レジメンとして強く考慮すべきである。

1-4) Chapter 28 Pediatric Liver Tumors (追記)

P847 肝芽腫に対する治療法：イリノテカンは、単剤あるいはドキソルビシンとの併用でアメリカ及びヨーロッパで再発患者に使用されている。転移 Stage IV あるいは初期 AFP 値 < 100 ng/mL のハイリスク患者に対する新規薬剤の

ポテンシャルを見る試験として、イリノテカンによる治療が予定されている。

P849 イリノテカンは再発肝芽腫に対する化学療法として、一部成功している (Ijichi O らの文献 14 を引用)。最近 COG により、肝芽腫患者に対する第 1 相試験がイリノテカンを含む複数の薬剤で進められている。

1-5) Chapter 33 Ewing sarcoma (追記)

P1007 再発ユーイング肉腫に対する新規治療法：最近の研究により、イリノテカン・テモゾロミドの併用療法は、トポテカン・シクロフォスファミド併用時と同様の奏効率 35% を示した。これらのレジメンは耐用性があることから、ベバシズマブなどの生物学的標的薬剤との併用のバックボーンになりうる。

2) 企業が追加した海外教科書

(1) Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition. 2011 企業-13)

Chapter 123 Solid tumors of childhood

P1768 ウィルムス腫瘍に対する化学療法：stageIV (4 年 EFS は 35% 以下) の患者に対して、カルボプラチン、トポテカン、及びイリノテカンを含む新規併用療法の研究が現在進められている。

P1779 ユーイング肉腫の化学療法：あるレトロスペクティブ研究において、再発・進行のユーイング肉腫に対するイリノテカン・テモゾロミド併用療法は全体で 65% の奏効率を示した。評価可能であった 19 名のうち、CR: 5 名、PR: 7 名を示した。

P1784 横紋筋肉腫の化学療法：VAC (ビンクリスチン、アクチノマイシンD、及びシクロフォスファミド) とイリノテカンの併用にさらに追加する薬剤について現在研究進行中である。

<日本における教科書等>

1) 要望書では記載が認められなかったとされていた。

2) 企業が追加した国内教科書

1) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 日本腫瘍学会 編. 南江堂; 2007 企業-14)

44 小児固形がん 本薬の記載は認められなかった。

2) What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド. 1 版. 佐藤隆美, 藤原康弘, 古瀬純司, 他. 編. 南山堂; 2009 企業-15)

16 章 骨・軟部腫瘍

・Ewing 肉腫／未熟神経外胚葉性腫瘍の転移あるいは再発例に対する化学療法
転移例に対して、VAC 療法、あるいは VAC 療法と IFM+VP-16 の交代療法が
施行されている。再発例に対しては、標準的な化学療法レジメンは存在しない。
前治療より長期間経過後の再発であれば、IFM+VP-16 や VAC 療法を検討する。
その他再発例には、VP-16+IFM+CDDP 併用などが施行されている。また最近で
はテモゾロミド・イリノテカンの併用療法の有効性も報告されている（再発、
あるいは治療抵抗 16 例の奏効率 25%）。

3) がん診療レジデントマニュアル. 第 5 版. 国立がん研究センター内科レジデ
ント編. 医学書院; 2010.^{企業-16)}

14 骨・軟部肉腫、その他の非上皮性腫瘍

本薬の記載は認められなかった。

(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>

要望書では 1) NCI-PDQ[®]ガイドラインが記載されていた。

企業側で、以下のとおり NCI-PDQ[®]の内容を追記し、併せてその他のガイド
ラインについて追記した。

1) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ[®])

—Ewing Sarcoma Family of Tumors Treatment (PDQ). Health professional Version.
(Last Modified: 08/11/2011)^{要望-7)}

ユーイング肉腫

(未治療)

本薬の記載はない。

(再発)

再発ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対し、併用化学療法（シクロホスファ
ミド・トポテカン、又はイリノテカン・テモゾロミド）は有効であり、この
ような患者の治療として考慮されうる。再発患者 20 例を対象にテモゾロミ
ド・イリノテカンによる治療が行われ、5 例で完全寛解、7 例で部分寛解が認
められたとの報告もある。

臨床評価段階にある治療選択肢：COG-ADVL 0918：再発性又は難治性固形腫
瘍の小児、青年及び若年成人を対象としたテムシロリムスとイリノテカン・テ
モゾロミド併用療法の第 I 相試験。

—Neuroblastoma Treatment (PDQ). Health professional Version. (Last Modified:
10/13/2011)^{企業-3)}

神経芽腫

(未治療)

本薬の記載はない。

(再発あるいは難治性の神経芽腫、高リスク患者)

トポテカン単剤、又はシクロフォスファミドあるいはエトポシドとの併用療法は、トポテカンによる初回治療を受けていない再発患者に対して使用される。高用量カルボプラチン・イリノテカン・テモゾロミド療法は、トポテカンを含むレジメンに抵抗性又は難治性の患者に使用される。イリノテカン・テモゾロミド併用療法は、1試験において15%の奏効率を示した。[エビデンスレベル：それぞれ 3iiDiv、2A]

— Childhood Liver Cancer Treatment (PDQ). Health professional Version. (Last Modified:05/20/2011)^{要望-9)}

肝芽腫

(肝芽腫の初回治療)

- ・ I期及びII期、III期：本薬の記載はない。
- ▶ IV期：肝外腫瘍が切除不能なままである患者又は移植の候補でない患者には、イリノテカン、高用量シスプラチン・エトポシド、持続注入ドキソルビシンなどによる代替化学療法や、放射線療法、あるいは肝動脈注入による化学塞栓療法を考慮すべきである。
- ・ III期及びIV期に対する臨床評価段階にある治療選択肢：COG-AHEP0731: 2サイクルのビンクリスチン・イリノテカン(VI)に続いて6サイクルのC5VD。

(再発肝芽腫の治療)

再発後の生存分析により、シスプラチン・ビンクリスチン・フルオロウラシルによる治療を受けた患者の幾人かは、ドキソルビシンを含む治療レジメンによるサルベージ治療が可能であったが、ドキソルビシン・シスプラチン治療を受けた患者では、ビンクリスチン・フルオロウラシルによるサルベージ治療は不可能であったことが示されている。ビンクリスチン・フルオロウラシル・シスプラチンにドキソルビシンを加える治療が COG study により臨床評価中である。ビンクリスチン・イリノテカン併用療法が一定の成功を収め、用いられている。[エビデンスレベル：3iiiA]

— Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ). Health professional Version. (Last Modified:12/08/2011)^{要望-8)}

横紋筋肉腫

(未治療)

- ・ 低リスク患児
本薬の記載はない。
- ・ 中リスク患児

臨床評価段階にある治療選択肢：COG-ARST0531；標準的 VAC 化学療

法に対して、VAC と ビンクリスチン・イリノテカン (VI) との交互療法を比較する試験。

・高リスク患儿

転移性の横紋筋肉腫小児患者に対する標準治療は、VAC 3 剤併用療法である。これまで多くの臨床試験が実施されているが、VAC 標準化学療法を上回る成績を示す化学療法レジメン（以下のものを含む）はない。

—イホスファミド・エトポシド、ビンクリスチン・メルファラン、イホスファミド・ドキシソルビシン

—トポテカン・シクロホスファミド

—COG-ST5 により イリノテカン療法及びイリノテカン・ビンクリスチン併用療法 が up-front window で評価されている；奏効率は イリノテカン単剤療法 よりもビンクリスチンとの併用療法の方が良好であったが、ここでも予備解析の生存率については以前の経験を上回るものではなかった。

—ドキシソルビシン 2 コース

—ドキシソルビシンあるいはカルボプラチン単剤治療後、シクロホスファミド、エトポシド、カルボプラチンを含む高用量の単剤治療、続けて VAC 維持療法

臨床評価段階にある治療選択肢：COG-ARST08P1；転移性横紋筋肉腫患者の治療におけるテモゾロミド、シクスツムマブ及び併用化学療法。本試験は連続するパイロット 3 試験で構成され、このうちパイロット試験 2 は、イリノテカンにテモゾロミドを追加した場合の相乗効果に基づき、イリノテカン・ビンクリスチンサイクル にテモゾロミドを追加した場合の忍容性を評価する。

(再発)

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。

- ・カルボプラチン・エトポシド
- ・イホスファミド・カルボプラチン・エトポシド
- ・シクロホスファミド・トポテカン
- ・イリノテカン単剤又はイリノテカン・ビンクリスチン。[エビデンスレベル：1iiDiv] 再発横紋筋肉腫における前向き無作為化試験の結果、イリノテカン 20 mg/m²/d daily ×5 days for 4 weeks 及び 50 mg/m²/d daily ×5 days for 2 weeks の投与レジメン間で違いはなかった。

2) 米国 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン

小児に対する診療ガイドラインはないが、ユーイング肉腫に対して、本薬について以下の内容が推奨されている。

－ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bone Cancer. Version 1.2012 ^{要望-1)}

ユーイング肉腫の二次治療（再発又は難治性疾患）

- ・ シクロホスファミド・トポテカン (category 2A)
- ・ イリノテカン・テモゾロミド (category 2A)
- ・ イホスファミド・エトポシド (category 2A)
- ・ イホスファミド・カルボプラチン・エトポシド (category 2A)
- ・ ドセタキセル・ゲムシタビン (category 2A)

[NCCN recommendations] として以下のように記載されている。(企業補足説明) 再発性又は難治性肉腫患者の治療選択肢には、化学療法（±放射線療法）を用いる臨床試験への参加が含まれる。再発が遅延した場合、以前に有効であったレジメンを再投与することも有用である。本ガイドラインでは再発性又は難治性肉腫患者の治療選択肢として、以下のレジメンを含む。

シクロホスファミド・トポテカン、テモゾロミド・イリノテカン、イホスファミド・エトポシド、イホスファミド・カルボプラチン・エトポシド、ドセタキセル・ゲムシタビン。再発性及び転移性肉腫のすべての患者は、新しい治療法を検討している臨床試験への参加を考慮すべきである。

肝癌、軟部組織肉腫 ^{企業-17,18)}

上記癌腫のガイドラインに本薬の記載はない。

3) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 診療ガイドライン ^{企業-6)}

ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、神経芽腫、骨肉腫、肝癌など小児悪性固形腫瘍に関連する癌腫のガイドラインはない。

4) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 診療ガイドライン

小児に対する診療ガイドラインはないが、ユーイング肉腫に対して、本薬について以下の内容が推奨されている。

－ Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): 204-213, 2010 ^{企業-8)}

ユーイング肉腫

(局所性)

本薬の記載はない。

(転移又は再発)

再発における化学療法レジメンは標準化されておらず、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、トポテカン）の併用、又はイリノテカンとテモゾロミドを併用することが多い [エビデンスレベルⅢ、推奨グレード B]。

肝癌、軟部組織肉腫^{企業-19,20)}

上記癌腫のガイドラインに本薬の記載はない。

<日本におけるガイドライン等>

要望書に記載されていた「小児がん診療ガイドライン^{企業-1)}」について、企業側が内容を以下のように追記した。

1) 小児がん診療ガイドライン 2011年版. 日本小児がん学会 編. 金原出版.^{企業-1)}

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍

限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する標準的な化学療法として、ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、アクチノマイシン、イホスファミド、エトポシドのうち 4~6 剤を組み合わせた多剤併用化学療法が用いられている。限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の再発後の治療法は確立されていないが、イホスファミド+カルボプラチン+エトポシド (ICE 療法) が選択肢として挙げられる。再発例に対し、イリノテカン単独使用の有効性は少ないが、イリノテカン・テモゾロミドの併用での有効性も少数例報告されている。

小児肝がん

小児肝芽腫に対する化学療法としては初発時の術前化学療法が有用であり、シスプラチンを含む化学療法レジメンが標準的である。再発時の化学療法レジメンについては未だ確立していないが、再発時の化学療法レジメンとして推奨できる薬剤には、イホスファミド、エトポシド、カルボプラチン、シスプラチンがある。再発肝芽腫に対し、イリノテカンが有効であったとの症例報告がある。

横紋筋肉腫、神経芽腫、骨肉腫

上記癌腫の診療ガイドラインに本薬の記載はない。

(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

<要望書の記載内容>

- 1) 本邦では、イリノテカン単剤療法について、研究者主導臨床試験としての第 I 相試験 (上述文献 10)) と、医師主導治験としての第 I-II 相試験 (上述文献 11) に関連) が実施された。後者の臨床成績は、米国臨床腫瘍学

会 (ASCO) で発表されており、その概要は以下 2) の通りである。

- 2) An investigator-initiated registration-directed phase I/II clinical trial of irinotecan hydrochloride for refractory pediatric solid tumors. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting 2010. June 4-8, 2010 (Chicago) Abstract # 9547. 要望-23)

2 歳～18 歳の難治性小児固形腫瘍、合計 17 症例を登録した。イリノテカンは第 1,2,3 日及び第 8,9,10 日、21 日周期の治療スケジュールで、40mg/m²/日をレベル 1 として第 I 相試験を実施し、レベル 2 (45mg/m²/日) で DLT が 3 例に (下痢、発熱性好中球減少、血清アミラーゼ上昇) が発生し、MTD が 45mg/m²/日、推奨用量は 40mg/m²/日に決定した。有効性結果の概要は以下の①～④であった。

- ① 症例判定委員会判定で 17 例中低分化型肉腫の 1 例 (5.9%) に部分寛解 (PR) が認められ、奏効率は 5.9% (両側 95%信頼区間: 0.1-28.7)。
- ② 推奨用量投与症例 (40mg/m² 投与症例) において PR 以上の症例は認められなかった。
- ③ ユーイング肉腫の 1 例及び横紋筋肉腫の 1 例、計 2 例 (2/17 例、11.8%) は、24 週以上安定病変 (SD) が継続した。いずれの症例も推奨用量投与症例であった。
- ④ 第 I 相試験のレベル 1 (推奨用量) の 1 例 (神経芽腫) に総合評価で PR 判定であったが、PR 期間が RECIST 基準の 28 日以上を満たさず、結果として最良総合効果は SD と判定された。

毒性については、いずれも既知のもので、グレード 3,4 の有害事象は、下痢、発熱性好中球減少、ALT 上昇、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少、白血球減少、血小板減少が 10%以上に見られた。

また、上述の臨床試験の他、医学中央雑誌の検索では、イリノテカン+神経芽腫で 75 件 (うち重複を除いた症例報告 18 件)、イリノテカン+横紋筋肉腫で 20 件 (うち重複を除いた症例報告 7 件)、イリノテカン+肝芽腫で 15 件 (うち重複を除いた症例報告 3 件)、イリノテカン+ユーイング肉腫で 7 件 (うち重複を除いた症例報告 3 件)、となっており、症例報告が一般に結果良好な報告が多いことを考えると、相当数の小児がん患者が本薬剤によって利益を受けていると言える。

<企業側からの記載>

1) 小児悪性固形腫瘍を対象としたイリノテカン塩酸塩水和物(CPT-11)の国内第 I/II 相試験 (医師主導治験) 成績は以下のとおりであることを、治験責任医師から聴取している。

[第 I/II 相試験]

・第 I 相試験における主要評価項目

再発又は進行性の小児悪性固形腫瘍患者に対する CPT-11 の最大耐用量(MTD)、用量規制毒性(DLT)を推定し、推奨用量を決定する。

試験デザインは、CPT-11 40mg/m²/日を開始用量として、1 時間点滴静注、day 1, 2, 3 及び 8, 9, 10 1 コースを 21 日間とし、中止基準に抵触しない限り、最長 8 コースまで投与を繰り返す。以後、45, 50, 55, 60 mg/m² へ段階的に増量する。登録症例数は、40mg/m² 6 例、45mg/m² 5 例の合計 11 例登録であった。

試験結果は、レベル 2(45mg/m²)で DLT が 5 例中 3 例発生したため、MTD が 45mg/m²、推奨用量は 40mg/m²に決定された。

・第 II 相試験における主要評価項目

第 I 相試験部分を含めた奏効率を算定し、さらに有害事象の頻度・程度より推奨用量の妥当性を検討する。

第 I 相試験で登録された 11 例に加え、推奨用量である 40mg/m²に 6 例追加され、合計 17 例登録された。

有効性の結果については、17 例中 1 例 (45mg/m²群) に PR が認められ、奏効率 5.9%であったが、推奨用量 (40mg/m²群) での奏効例は認められなかった。安全性の結果については、10%以上の症例に発現した Grade3 以上の有害事象は、下痢 11.8%、好中球減少性感染 17.6%、発熱性好中球減少 17.6%、白血球減少 41.2%、好中球減少 52.9%、ヘモグロビン減少 41.2%、血小板減少 23.5%、AST 上昇 11.8%、リンパ球数減少 58.8%であった。治療関連死はなかった。

2) 臨床使用実態として、3 (1) に示した検索式でヒットした国内症例報告について、以下の表に纏めた。

癌種	年齢・性別	用法・用量	有効性	安全性
難治性神経芽腫	1 歳 4 カ月女 要望-24)	CPT-11 20 mg/m ² /day [(every day x 5) x 2]、毒性発現時は回復するまで投薬中止又は遅延、25 コース	SD (No response by INRC)、PS score 100 まで回復	Gr 2 の一過性下痢
難治性神経芽腫	11 歳女 要望-24)	CPT-11 20 mg/m ² /day [(every day x 5) x 2]、毒性発現時は回復するまで投薬中止又は遅延、24 コース →CPT-11+VCR、2 コース →CPT-11+レチノイン酸	16 カ月間 SD (No response by INRC)、PS score 90 まで回復 →SD →SD	Gr 4 の好中球減少、Gr 3 の貧血及び血小板減少、Gr 2 の下痢 →重篤な下痢、血液毒性 →忍容性
再発神経芽腫	8 歳男 企業-21)	CPT-11 50 mg/m ² 、静注 5 日間+TMZ 150 mg/m ² 、経口投与 5 日間、5 日間投与を 1 クール、休薬期間をおき約 1 カ月周期で合計 6 クール	血清 NSE が改善 多発骨転移の消失	Gr 2 の下痢、Gr 2-3 の遷延性の骨髄抑制、Gr 1 の肝機能低下、Gr 3 の好中球減少、Gr 2 の血小板減少
難治性神経芽腫	9 歳 企業-22) 6 年後	2 回目の自家末梢血幹細胞移植前に、CPT-11 180 mg/m ² /day、3 日間投与、2 コース →QOL 重視へ CPT-11 100 mg/day+VP-16 50 mg/day+CBDCA 80 mg/day、連続 3 日間投与、計 10 コース以上施行	腫瘍残存、腫瘍マーカー値も異常値のまま →腫瘍増大抑制	→軽度の悪心、倦怠感、下痢

再発再燃 進行神経 芽腫	18歳女 ^{企業} -23)	CPT-11 20 mg/m ² 、day 1-3、 day 8-10、4週毎 →16ヵ月後より3週毎 合計40ヵ月50クール	開始11ヵ月後より小脳転 移部の嚢胞拡大(15ヵ月後 に小脳転移巣の摘出術) →腫瘍マーカーは軽度上 昇傾向、MIBGシンチでは 転移性骨腫瘍の増大傾向 無し	Gr 3の白血球減少、血 小板減少、食欲不振 Gr 2の血色素減少 Gr 1の悪心・嘔吐、下 痢
再発再燃 進行神経 芽腫	3歳女 ^{企業} -23)	CPT-11 100 mg/m ² x 3日、4 週毎 →130 mg/m ² に増量 →160 mg/m ² に増量 →20 mg/m ² x 5日、3週毎、 放射線療法を併用 →20 mg/m ² x 4日、3週毎	右側頭部の転移性骨腫瘍 増大 →腫瘍の進行	Gr 3の白血球減少、食 欲不振 Gr 2の血色素減少 Gr 1の血小板減少、悪 心・嘔吐、下痢
再発再燃 進行神経 芽腫	10歳男 ^{企業} -23)	CPT-11 160 mg/m ² x 3日、4 週毎 →20 mg/m ² x 3日、2週連 続、3週毎	約1年半にわたり画像上腫 瘍の増大無く、腫瘍マーカ ーも大きな変化無し →腫瘍の増大、腫瘍マーカ ーの上昇	Gr 3の白血球減少、食 欲不振 Gr 2の下痢 Gr 1の血色素減少、血 小板減少、悪心・嘔吐
再発進行 神経芽腫	2歳男 ^{企業} -24)	CPT-11 180 mg/m ² /day、3 時間点滴静注 x 3日、28日 毎、12ヵ月で13クール	残存腫瘍の増大傾向無し →12ヵ月後、多発転移	投与時に軽度の悪心、嘔 吐、下痢(Gr 1の消化 器症状)、Gr 3の白血球 減少
再発進行 神経芽腫	3歳女 ^{企業} -24)	CPT-11 180 mg/m ² /day、3 時間点滴静注 x 3日、28日 毎、6クール	脳転移は抑制	Gr 1の消化器症状、Gr 3 の白血球減少
再発進行 神経芽腫	1歳6ヵ月 女 ^{企業} -24)	CPT-11 180 mg/m ² /day、3 時間点滴静注 x 3日、28日 毎 →20 mg/m ² /day、1時間点 滴静注、day 1-5、8-13、3 週間を1クール →CPT-11 180 mg/m ² /dayと ICE療法(IFO 2000 mg/m ² x 2日、VP-16 75 mg/m ² x 5 日、CBDCA 400 mg/m ² x 1 日)を交互に5クールずつ →CPT-11 180 mg/m ² /day単 独投与、3クール	→骨髄浸潤所見は改善、画 像上、肝・胸膜転移巣は縮 小傾向、腫瘍マーカーVMA は軽度上昇、HVAは減少。 →CPT-11開始後9ヵ月で、 尿中カテコラミンはほぼ 正常化、画像上腫瘍消失、 第二次寛解 →CPT-11開始後11ヵ月 で、骨髄転移、多発肝転移	下痢(Gr 1の消化器症 状)、Gr 3の白血球減少 →下痢は消失 →ICE療法施行時はGr 4の白血球減少、骨髄の 回復遅延
再発性神 経芽腫	4歳女 ^{企業} -25)	CPT-11 180 mg/m ² 、2時間 点滴静注 x 3日、28日毎、 2クール →CPT-11、IFO+CBDCA、 局所照射を併用 (IFO+CBDCAは、IFOを day 1に6000 mg/m ² 、3時 間投与。CBDCAをday 3 に500 mg/m ² 、1時間投与) →CPT-11とIFO+CBDCA の交代療法(IFO+CBDCA は1/2に減量) →レチノイン酸	胸部X線で、腫瘍の顕著な 改善 →化学療法により腫瘍の 縮小、照射終了後は完全寛 解(CR)	腹痛、Gr 3の下痢 血小板減少、Gr 3の好 中球減少
神経芽腫	5歳男 ^{企業} -26)	CPT-11 180 mg/m ² x 3日、2 コース →2コース追加	骨転移縮小 →完全消失せず	—
再発肝芽 腫	7歳男 ^{要望} -25)	CPT-11 35 mg/m ² /day (1週当たり3日間連続投、2 週間連続、28日周期)、2 コース →第2週のCPT-11を 20 mg/m ² /dayに減量 →CPT-11+VLB	4コース後に寛解 5コース後に再発腫瘍と肺 転移のサイズが顕著に縮 小	Gr 3の食欲不振/下痢、 Gr 4の好中球減少 →下痢と好中球減少は Gr 2に低下
再発未分 化神経外 胚葉性腫 瘍	10歳男 ^{企業} -27)	CPT-11 100 mg/m ² /day、3 日間連続投与、骨髄機能の 回復を確認しながら3週毎 に20 mg/m ² /dayずつ	治療終了から81ヵ月を経 過して再々発の徴候なし	3クールともGr 4の白 血球減少と好中球減少 貧血は、100 mg/m ² /day でGr 2、120及び

		140 mg/m ² /day まで増量して合計 3 クール →VCR、CPM、THP-ADM、CDDP を用いた化学療法		140 mg/m ² /day で Gr 3 血小板減少は Gr 2-3 下痢は 140 mg/m ² /day で Gr 2
進行横紋筋肉腫	1 歳 9 ヶ月女 企業-28)	CPT-11 180 mg/m ² 、1 週間に 1 回、合計 5 週間 →1 ヶ月に 1 回、約 1 年間 →170 mg/m ² 、1 週間に 1 回、合計 4 週間 →1 ヶ月に 1 回、1 年間	画像診断上、明らかな腫瘤無し。組織学的にも腹膜播種。 →画像診断上、再発の徴候無し	(有害事象の発現あり)

CPT-11: イリノテカン、VCR: ビンクリスチン、TMZ: テモゾロミド、VP-16: エトポシド、CBDCA: カルボプラチン、IFO: イフォスファミド、VLB: ビンブラスチン、CPM: シクロフォスファミド、ADM: アドリアマイシン、CDDP: シスプラチン、Gr: Grade

〔企業からの補足説明〕

用法・用量は個々の症例で大きく異なり、報告数も限定されていた。要望書に記載されているように、今後、全国的な使用実態調査が必要と考えられる。

(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>

要望書では、要望効能・効果は、「難治性小児固形腫瘍」とされ、その理由としては、以下のように記載されている。

- 欧米においても、現時点での開発対象が再発・不応性の小児固形腫瘍であり、幅広いがん種にまたがっていること。
- 過去の抗がん剤併用療法検討委員会における議論でも、極めて希少であり、一様に化学療法に高感受性の小児固形腫瘍は、科学的に妥当である限り、一括して適応を取得する事で良いとの結論であった。

<企業の意見>

過去の厚生労働省「抗がん剤併用療法検討委員会」及びその下部組織であるワーキンググループにより、イホスファミド・塩酸ドキソルビシン・エトポシド等について小児固形腫瘍に関する抗癌剤併用療法についての検討が行われており、その検討結果に基づき、「効能・効果：以下の癌腫に対する他の抗がん剤との併用療法：小児悪性固形腫瘍（ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、横紋筋肉腫、神経芽腫、網膜芽腫、肝芽腫、腎芽腫等）」などとして一括して適応が取得されている。

再発のユーイング肉腫、横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫などの小児悪性固形腫瘍に対する本剤を含む化学療法に関しては、海外の教科書や、公表されている臨床試験結果、海外ガイドラインの記載状況に基づき、難治性小児悪性固形腫瘍を効能・効果とすることは妥当と考える。しかし、髄芽腫や腎芽腫等、対象癌腫によっては、国内外の臨床試験成績や国内使用実態が把握できない癌腫もあるため、国内における本剤の小児固形腫瘍に対する使用状況を把握する際には、適応癌腫に関する情報も収集する必要がある。

<要望用法・用量について>

1) 要望書では、以下のように記載されている。

「要望者は、本邦において、本剤単剤治療による利益を受けると予想される再発小児固形腫瘍患者に対し、実地診療としての治療を提供できるようになる事と同時に、欧米と同様に本薬剤を併用した化学療法の実地試験による開発が可能となる事を希望する。併用療法においても、基本的に単剤治療レジメンと同用量が選択されている事が多いため、まず、米国で標準レジメンと考えられている「20 mg/m²を day 1-5 および day 8-12 に点滴静注、21 日毎」及び「50 mg/m²を day 1-5 に点滴静注、21 日毎」、さらに本邦で医師主導治験が行われて決定された用量である「40 mg/m²を day 1, 2, 3 および day 8, 9, 10 に点滴静注、21 日毎」を要望する。」

<企業の意見>

海外の公表論文によると、イリノテカン単剤で有効性を示す第 II 相試験以降の臨床成績が得られているが、本邦では単剤療法で検討された医師主導試験 (Phase I/II 試験) の結果^{要望-23)} から、小児固形腫瘍の適応取得に十分な有効性を示す成績が得られていないとされている。また、海外ガイドラインで Category 2A に位置づけられている適応癌腫に対しては、いずれもテモゾロミドあるいはビンクリスチンとの併用療法が行われている。単剤あるいは併用療法の妥当性については、全国的な使用実態調査の結果を把握した上で判断すべきと考える。

単剤ならびに併用療法における本剤の投与量は、要望書に記載のある投与レジメンの他に、国内でも 160~180 mg/m²を day 1~3、28 日毎などの高用量の投与レジメンもあり、治療研究グループ等によって投与スケジュール、投与量、併用薬が様々である。なお、本剤は、国内外で小児における適応はないが、成人においても今回要望対象とされているいずれの癌腫の適応もない。文献上、本剤の小児における薬物動態データ、小児に対する安全性情報が限定されており、用法・用量設定に必要な情報が必ずしも十分ではない。

よって、全国的な使用実態調査の際には、本剤の小児における有効性及び安全性の確保を目的に用法・用量及び薬物動態データも調査対象とし、併せてこれまでの国内外の臨床試験データから各癌腫に対する代表的な用法・用量を精査した上で、用法・用量を設定する必要がある。

以上より、現時点では、要望書にある用法・用量の妥当性を説明することは困難であり、本邦における全国的な使用実態調査を踏まえて判断する必要がある。

<臨床的位置づけについて>

(要望書の記載内容)

1) 要望医薬品である塩酸イリノテカンは、カンプトテシン系抗がん剤であり、

作用機序はトポイソメラーゼ I 阻害剤である。これとまったく同様の作用機序を有し、小児固形腫瘍に適応のある薬剤はない。小児固形腫瘍は概して化学療法に高感受性であるため、初発時より多剤併用の強力な化学療法が実施され、その結果、再発時には造血機能が著しく阻害され、さらなる治療が困難なことが多い。本剤は、下痢などの消化器毒性が主要な毒性であり、血液毒性は軽微であるため、このような再発小児固形腫瘍患者においても毒性が重複しないことから、使用しやすく、安全性も高い。単剤治療の効果については、従来の有効性評価規準である RECIST を用いた際には奏効率は低いが、安定病変以上を含めた臨床的利益を得られる患者割合は相当に高いと言える。また、上記のような毒性プロファイルから、他の薬剤との併用療法の開発が欧米で進んでいるため、本邦においても、まず本剤の小児固形腫瘍に対する効能を取得し、研究者主導臨床試験による積極的な併用療法開発を可能とするべきである。

(企業見解)

1) イリノテカン塩酸塩水和物の臨床的な位置づけについては、国内で実施された CPT-11 の第 I/II 相試験 (医師主導治験) 成績が、目標症例数に達せず、推奨用量での奏効率も確認できなかったため、現時点では臨床的位置づけが判断できない。ただし、本剤は小児に適応がある既存の抗がん剤と比較して、全く作用機序が異なる抗がん剤であり、選択肢の 1 つとなる可能性も考えられる。今後、学会主導による全国的な使用実態調査結果を待ち、海外の文献成績等も踏まえ、判断する必要がある。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

(要望書の記載内容)

1) イリノテカン単剤療法については、既に医師主導治験が終了しており、現在ある治験データと、全国的な使用実態調査の追加による公知申請の可能性を探るべきである。

2) 上記 1) により単剤の適応取得がなされた後、イリノテカン・ビンクリスチン併用療法、および、イリノテカン・テモゾロミド併用療法については、研究者主導第 II 相臨床試験 (探索的有効性試験) の実施により、用法・用量の拡大を目指す。

(企業見解)

1) 特になし (ただし、学会主導による全国的な使用実態調査を要望するとともに、その結果と海外の文献成績等も踏まえ、申請の可否を検討する必要がある)。

5. 備考

(要望書の記載内容)

<その他>

小児固形腫瘍は、脳腫瘍を含めると年間 1500 例ほど発症する。そのうち、30-40%が再発、または初期から難治例となる。

6. 参考文献一覧

<要望書に記載の文献>

- 要望-1) Bone Cancer. Ver. 1.2012. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]).
- 要望-2) Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, et al. Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2007; 25(4): 362-9.
- 要望-3) Vassal G, Couanet D, Stockdale E, et al. Phase II trial of irinotecan in children with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma: a joint study of the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2007; 25(4): 356-61.
- 要望-4) Bomgaars LR, Bernstein M, Krailo M, et al. Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007;25(29): 4622-7.
- 要望-5) Vassal G, Giammarile F, Brooks M, et al. A phase II study of irinotecan in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a European cooperation of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) and the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG). Eur J Cancer. 2008;44(16): 2453-60.
- 要望-6) Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, et al. Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. Cancer. 2006; 106(3): 703-7.
- 要望-7) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Family of Tumors Treatment(PDQ[®]).Health professional Version.(Last Modified:08/11/2011). [Internet]. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. [cited 2011 Dec 12]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ewings/HealthProfessional>.
- 要望-8) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment(PDQ[®]).Health professional Version.(Last Modified:12/08/2011). [Internet]. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. [cited 2011 Dec 14]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childrhabdomyosarcoma/HealthProfessional>.

- 要望-9) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Liver Cancer Treatment(PDQ[®]).Health professional Version.(Last Modified:05/20/2011). [Internet]. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. [cited 2011 Dec 12]. Available from:<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childliver/HealthProfessional>.
- 要望-10) Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(2): 132-9.
- 要望-11) Qayed M, Powell C, Morgan ER, et al. Irinotecan as maintenance therapy in high-risk hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54(5): 761-3.
- 要望-12) Bagatell R, London WB, Wagner LM, et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2011; 29(2): 208-13.
- 要望-13) Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53(6): 1029-34.
- 要望-14) Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, et al. Phase I Trial of Temozolomide and Protracted Irinotecan in Pediatric Patients with Refractory Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(3):840-8.
- 要望-15) Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, et al. Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24 (2): 101-5.
- 要望-16) Furman WL, Stewart CF, Poquette CA, et al. Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. *J Clin Oncol*. 1999; 17(6): 1815-24.
- 要望-17) Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. Randomized phase II window trial of two schedules of irinotecan with vincristine in patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2010; 28(30): 4658-63.
- 要望-18) Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, et al. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24(2): 94-100.
- 要望-19) Kimura T, Kashiwase S, Makimoto A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010; 48(5): 327-34.
- 要望-20) Shitara T, Shimada A, Hanada R, et al. Irinotecan for children with relapsed solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 23(2): 103-10.

- 要望-21) Anderson P, Kopp L, Anderson N, et al. Novel bone cancer drugs: investigational agents and control paradigms for primary bone sarcomas (Ewing's sarcoma and osteosarcoma). *Expert Opin Investig Drugs*. 2008; 17(11): 1703-15.
- 要望-22) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Sixth ed. Pizzo PA, Poplack DG. editors. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- 要望-23) Makimoto A, Mugishima H, Taga T, et al. An investigator-initiated registration-directed phase I/II clinical trial of irinotecan hydrochloride for refractory pediatric solid tumors. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (15 suppl): #9547.
- 要望-24) Osone S, Hosoi H, Tsuchiya K, et al. Low-dose protracted irinotecan as a palliative chemotherapy for advanced neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30(11): 853-6.
- 要望-25) Ijichi O, Ishikawa S, Shinkoda Y, et al. Response of heavily treated and relapsed hepatoblastoma in the transplanted liver to single-agent therapy with irinotecan. *Pediatr Transplant*. 2006; 10(5): 635-8.

<企業が追加した文献>

- 企業-1) 小児がん診療ガイドライン. 2011年版. 日本小児がん学会 編. 金原出版. 2011.
- 企業-2) 牧本敦. 塩酸イリノテカン第I-II相臨床試験. 日本小児臨床薬理学会雑誌. 2007; 20(1): 53-6.
- 企業-3) 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment(PDQ[®]). Health professional Version. (Last Modified: 10/13/2011). [Internet]. National Cancer Institute at the National Institutes of Health. [cited 2011 Dec 14]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/neuroblastoma/HealthProfessional>.
- 企業-4) Katzenstein HM, Rigsby C, Shaw PH, et al.: Novel therapeutic approaches in the treatment of children with hepatoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24(9): 751-5.
- 企業-5) Palmer RD, Williams DM: Dramatic response of multiply relapsed hepatoblastoma to irinotecan (CPT-11). *Med Pediatr Oncol*. 2003; 41(1): 78-80.
- 企業-6) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 診療ガイドライン ASCO Guidelines. [Internet]. American Society of Clinical Oncology. Available from: <http://www.asco.org/ASCOv2/Practice+%26+Guidelines/Guidelines>.
- 企業-7) Centers for Medicare & Medicaid Services. [Internet]. Available from: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/overview-and-quick-search>

- h.aspx
- 企業-8) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 診療ガイドライン
Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010; 21(Suppl 5): v204-13.
- 企業-9) Crews KR, Stewart CF, Jones-Wallace D, et al. Altered irinotecan pharmacokinetics in pediatric high-grade glioma patients receiving enzyme-inducing anticonvulsant therapy. *Clin Cancer Res*. 2002;8(7):2202-9.
- 企業-10) 浅見恵子, 麦島秀雄, 土田嘉昭, 他. 小児固形腫瘍患者に対する塩酸イリノテカンの第I相臨床試験の実施. *日本小児臨床薬理学会雑誌*. 2003; 16(1): 108-10.
- 企業-11) 金子道夫, 麦島秀雄, 松永正訓, 他. 小児に対する CPT-11 (irinotecan) の第I相臨床試験. *小児外科*. 2001; 33(11): 1166-73.
- 企業-12) 廣田貴久, 川合紀子, 北川幸子, 他. 進行神経芽腫に対する Irinotecan Hydrochloride (CPT-11) の Phase I 研究. *癌と化学療法*. 2001; 28(13): 2049-54.
- 企業-13) Devita, Hellman & Rosenberg's *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 9th edition. 2011; p.1760-92.
- 企業-14) 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために. 日本腫瘍学会 編. 南江堂; 2007. p.573-83.
- 企業-15) *What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド*. 1版. 佐藤隆美, 藤原康弘, 古瀬純司, 他. 編. 南山堂; 2009. p. 423-44.
- 企業-16) *がん診療レジデントマニュアル*. 第5版. 国立がん研究センター内科レジデント編. 医学書院; 2010. p. 254-68.
- 企業-17) *Hepatobiliary Cancers*. Ver. 2.2012. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]).
- 企業-18) *Soft Tissue Sarcoma*. Ver. 2.2011. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM).
- 企業-19) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 診療ガイドライン
Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010; 21(Suppl 5): v59-64.
- 企業-20) 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 診療ガイドライン
Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010; 21(Suppl 5): v198-203.
- 企業-21) 大戸佑二, 設楽利二, 成相宏樹, 他. イリノテカン+テモゾロミド療法により多発骨転移の改善をみた再発神経芽腫の1例. *小児がん*. 2008; 45(3): 297-301.
- 企業-22) 井上雅美, 岸本朋子, 安井昌博, 他. 2回の自家末梢血幹細胞移植後も寛解を得られず、QOL重視の方針で長期間観察しえた神経芽腫の1例.

小児がん. 2005; 42(4): 874-7.

企業-23) 櫛木大祐, 伊地知修, 新小田雄一, 他. Irinotecan 長期単剤投与を行った再発再燃進行神経芽腫の3例. 小児がん. 2005. 42(4): 868-73.

企業-24) 東真弓, 田尻達郎, 竜田恭介, 他. 神経芽腫難治例に対するイリノテカンを中心とした治療経験. 小児がん. 2005; 42(1): 102-7.

企業-25) 設楽利二, 嶋田明, 黒岩実, 他. イリノテカンを含む多剤併用療法により完全緩解を維持している再発性神経芽腫の1例. 小児がん. 2003; 40(4): 586-91.

企業-26) 高橋義行, 宮島雄二, 村松秀城, 他. マススクリーニングで発見され無治療経過観察5年後に再増大、骨転移をきたした神経芽腫. 小児外科. 2008; 40(9): 1021-6.

企業-27) 中村誠, 犬飼岳史, 赤羽弘資, 他. 早期再発にもかかわらず長期に生存している未分化神経外胚葉性腫瘍 (PNET) の1例. 小児がん. 2011; 48(1): 12-6.

企業-28) 中村哲郎, 東孝, 大野耕一, 他. 進行横紋筋肉腫に対するイリノテカンの長期投与方法の検討. 大阪市勤務医師会研究年報. 2006; 33: 69-73.

<海外添付文書>

添文-1) 米国の添付文書 (Camptosar[®] irinotecan hydrochloride injection)

添文-2) 英国の添付文書 (Campto 20 mg/ml concentrate for solution for infusion)

添文-3) 独国の添付文書 (CAMPTO[®] 20 mg/ml)

添文-4) 仏国の添付文書 (IRINOTECAN PFIZER 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion (IV))

添文-5) 加国の添付文書 (^{Pr}CAMPTOSAR[®] irinotecan hydrochloride trihydrate for injection 20 mg/mL)

添文-6) 豪州の添付文書 (CAMPTOSAR[®] injection)