

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児がん学会 小児血液学会 日本臨床腫瘍学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>7位 (全8要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ビノレルビン酒石酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>ナベルビン注10、ナベルビン注40</p>
	<p>会社名</p>	<p>協和発酵キリン株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本臨床腫瘍学会 日本小児がん学会 日本小児血液学会 (選定理由) がん薬物療法専門医が多数在籍する。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>小児悪性固形腫瘍 (ユーイング肉腫ファミリー腫瘍, 横紋筋肉腫その他軟部腫瘍, 神経芽腫, 網膜芽腫, 肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍, 腎芽腫その他腎原発悪性腫瘍、等)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>単剤投与の場合: ビノレルビン 30mg/m²を週1回6週連続して点滴静注し、2週間休薬する。56日間を1クールとして投与を繰り返す。 併用療法の場合: ビノレルビン 25mg/m²を週1回3週連続して点滴静注し、2週間休薬する。シクロホスファミド 25 mg/m²を連日経口投与する。28日間を1クールとして投与を繰り返す。</p>

	<p>備 考 (該当する場合は チェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 小児がんは無治療であれば致命的疾患であり本申請の重篤性分類に従えば「生命に重大な影響がある疾患」に分類される。然るに本邦においては希少疾患で市場性がない、小児を対象とした抗悪性腫瘍薬の治験が困難であるとの理由から小児がん特に小児悪性固形腫瘍に対する新薬の企業治験の実施がほぼ皆無である状況が続いている。このような状況は欧米でも同様であり小児がんに対する新薬の承認がおりない状況が続いている。しかし欧米においては豊富な公的資金を資源として研究グループが行う臨床試験に新薬が組み込まれており小児がん患者に対しても遅延無く新規治療の開発が進んでいる状況である。かかる現状をご理解いただき本要望に対する判断をお願いするものである。</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、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 小児悪性固形腫瘍で難治性のものは、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>2. 医療上の有用性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米等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 欧米等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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 第1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1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。</p>	
<p>備考</p>		

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に下線)		
	米国	販売名 (企業名)	NAVELBINE (GlaxoSmisKline)
		効能・効果	非小細胞肺癌
		用法・用量	単剤療法の場合、30 mg/m ² の毎週投与。 静脈内より 6 から 10 分で投与することが薦められる。臨床試験においては、腫瘍が増大するあるいは用量規制限毒性が認められるまで毎週投与された。 シスプラチン併用療法の場合、25 mg/m ² の毎週投与で、シスプラチンを 4 週毎に 100 mg/m ² で投与。NAVELBINE・シスプラチン減量の要不要を確認するために、血算を毎週行うべきである。
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Navelbine (Pierre Fabre Limited, UK)
		効能・効果	III/IV期非小細胞肺癌の 1 次治療における単剤あるいは併用 アントラサイクリン含有レジメン後の再発 あるいは抵抗性の III/IV 期進行乳癌
		用法・用量	静脈注射 単剤療法では通常 25-30 mg/m ² の毎週投与 併用療法では 25-30 mg/m ² の day 1 および 5 の 3 週毎、あるいは day 1 および 8 の 3 週毎
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	NAVELBINE (Pierre Fabre Pharma)
		効能・効果	単剤、もしくはシスプラチンとの併用による、全身状態の良い患者における進行性の非小細胞性気管支癌の治療 (III 期もしくは IV 期)。全身状態の良い患者における進行性のアントラサイクリン抵抗性乳がんの治療。
		用法・用量	1 週間あたり 25~30mg/m ² 体表面積。多剤化学療法の場合、必要に応じて適用頻度を増減する。
		備考	

	仏国	販売名（企業名）	NAVELBINE (Pierre Fabre Pharma ONCOLOGIE)
		効能・効果	- 非小細胞肺癌 - 転移性乳癌
		用法・用量	厳密に静脈経路 単剤療法の場合：通常用量は 25～30mg/m ² （体表面積）を週 1 回 多剤化学療法の場合：用量及び投薬頻度は治療プロトコールによる。 注射量を生理食塩液（例えば 125mL）で希釈し、短時間で点滴する（6~10 分）。投与後に多量の生理食塩液により静脈を十分に洗浄しなければならない。
		備考	
	加国	販売名（企業名）	NAVELBINE (Pierre Fabre Pharma Canada Inc.)
		効能・効果	進行非小細胞肺癌における単剤あるいは併用 転移乳癌に対する 1 次治療後 アントラサイクリンベース補助療法後 6 ヶ月以内に再発した転移乳癌
		用法・用量	静脈注射 単剤療法の場合、30 mg/m ² の毎週投与。静脈内より 6 から 10 分で投与することが薦められる。臨床試験においては、腫瘍が増大するあるいは用量規制限毒性が認められるまで毎週投与された。
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	NAVELBINE (Pierre Fabre Medicament Australia Pty Limited)
		効能・効果	進行乳癌における標準療法後の単剤あるいは併用 進行非小細胞肺癌の 1 次療法として単剤あるいは併用 IB 期以上の非小細胞肺癌完全切除症例に対するシスプラチンとの併用
		用法・用量	進行乳癌および進行非小細胞肺癌 <ul style="list-style-type: none"> 単剤療法では通常 25-30 mg/m² の毎週静脈内投与

		<ul style="list-style-type: none"> 併用療法では単剤と同様の投与量で頻度を減らし、day 1 および 8 あるいは day 1 および 5 の 3 週毎 <p>切除非小細胞肺癌（IB 期以上） 非小細胞肺癌（IB 期以上）完全切除症例におけるシスプラチンとの併用では NAVELBINE 25-30 mg/m² の毎週静脈内投与。シスプラチンの投与は、day 1、29、57 および 85 に 100 mg/m² を 1 時間以上かけて静脈内投与。</p>																											
	備考																												
<p>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。）</p>	<p><input checked="" 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> <p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1" data-bbox="405 891 1382 2024"> <thead> <tr> <th colspan="3">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）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="405 943 507 1223">米国</td> <td data-bbox="507 943 715 1223">ガイドライン名</td> <td data-bbox="715 943 1382 1223"> NCI PDQ (Physician Data Query) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®) http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childrhabdomyosarcoma/HealthProfessional/page6 </td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1223 715 1503"> 効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所） </td> <td data-bbox="715 1223 1382 1503"> 再発横紋筋肉腫の臨床評価段階にある再発横紋筋肉腫の治療選択肢に以下の記載がある <ul style="list-style-type: none"> ビノレルビン単剤。 ビノレルビンと低用量シクロホスファミドの併用。 </td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1503 715 1644"> 用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所） </td> <td data-bbox="715 1503 1382 1644">記載無し</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1644 715 1738">ガイドラインの根拠論文</td> <td data-bbox="715 1644 1382 1738">本申請で引用した文献 3) と 4) が設定根拠となっている。</td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="507 1738 715 1787">備考</td> <td data-bbox="715 1738 1382 1787"></td> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="405 1787 507 1881">英国</td> <td data-bbox="507 1787 715 1881">ガイドライン名</td> <td data-bbox="715 1787 1382 1881">調査したが文献的根拠が得られなかった</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td data-bbox="507 1881 715 2024"> 効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所） </td> <td data-bbox="715 1881 1382 2024"></td> </tr> </tbody> </table>			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	NCI PDQ (Physician Data Query) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®) http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childrhabdomyosarcoma/HealthProfessional/page6		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	再発横紋筋肉腫の臨床評価段階にある再発横紋筋肉腫の治療選択肢に以下の記載がある <ul style="list-style-type: none"> ビノレルビン単剤。 ビノレルビンと低用量シクロホスファミドの併用。 		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載無し		ガイドラインの根拠論文	本申請で引用した文献 3) と 4) が設定根拠となっている。		備考			英国	ガイドライン名	調査したが文献的根拠が得られなかった			効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
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	NCI PDQ (Physician Data Query) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®) http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childrhabdomyosarcoma/HealthProfessional/page6																											
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	再発横紋筋肉腫の臨床評価段階にある再発横紋筋肉腫の治療選択肢に以下の記載がある <ul style="list-style-type: none"> ビノレルビン単剤。 ビノレルビンと低用量シクロホスファミドの併用。 																											
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	記載無し																											
	ガイドラインの根拠論文	本申請で引用した文献 3) と 4) が設定根拠となっている。																											
	備考																												
	英国	ガイドライン名	調査したが文献的根拠が得られなかった																										
		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	調査したが文献的根拠が得られなかった
		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	調査したが文献的根拠が得られなかった
		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	調査したが文献的根拠が得られなかった
		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	調査したが文献的根拠が得られなかった
		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) PubMedにて

Search: ("vinorelbine"[Supplementary Concept] OR "vinorelbine"[All Fields]) AND ("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields])

2011年

<海外における臨床試験等>

1) Phase I Evaluation of Oral and Intravenous Vinorelbine in Pediatric Cancer Patients: A Report from the Children's Oncology Group. Clinical Cancer Research 2006; 12: 516 - 522¹⁾.

目的: ビノレルビンは従来のビンカアルカロイド系抗がん剤の構造を一部修飾することにより神経毒性の軽減を図った抗がん剤である。本試験は小児患者における最大耐容量の設定と各種小児がんに対する有効性のスクリーニ

ングを目的に施行された。

試験デザイン：2 - 17 歳の各種小児がん患者を対象とした。週 1 回で計 6 回の試験投与を行ったが初回は経口投与を行い 2 週以降は経静脈投与として各々の投与方法の安全性と薬物動態の評価を行った。経静脈投与においてビノレルビンは 24 から 37.5 mg/m² へ段階的に増量する計画である。

結果：用量制限毒性は可逆性の好中球減少であった。頻度の高い非血液毒性は Grade 2 以下の嘔気/嘔吐と肝逸脱酵素の上昇であった。薬物動態の試験の結果平均全身クリアランスは 1.75 ± 1.0 L/h/kg で成人での検討より高値であった。また平均半減期は 16.5 ± 19.7h であった。この投与スケジュールに於ける小児のビノレルビン最大耐容量は 30mg/m² で成人と同量である。

2) Phase II evaluation of intravenous vinorelbine (Navelbine) in recurrent or refractory pediatric malignancies: a Children's Oncology Group study. *Pediatric blood & cancer* 2009; 53(2): 590-593²⁾.

目的：他の抗がん剤に不応性となった進行期の小児および若年成人の固形腫瘍患者に於けるビノレルビンの耐容性と有効性を検討する。

方法：50 名の固形腫瘍患者(肉腫 20 名、脳腫瘍 22 名、神経芽腫 8 名)を対象とした。ビノレルビンは週 1 回 6 週間連続して投与し 2 週間休薬するスケジュールで 8 週を 1 サイクルとしてこれを反復した。

結果：当初の 35 例はビノレルビンを 1 回に 33.75 mg/m² 経静脈投与したが、25 例に Grade3-4 の好中球減少を認めため残りの 15 例においては 1 回投与量を 30 mg/m² で行った。対象例の中間年齢は 10 歳 (1 歳から 25 歳) であった。6 例(12%)に部分寛解以上の反応をみとめ(4 例横紋筋肉腫、2 例脳腫瘍)、15 例(30%)が不変だった。再発・進行期の小児がん患者に対してビノレルビン 30 mg/m² の投与は安全であった。横紋筋肉腫に対しての治療効果が示唆された。

3) Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2002; 94(12): 3263-3268³⁾.

目的：他の抗がん剤による化学療法歴のある進行期の小児肉腫患者に於けるビノレルビンの耐容性と有効性を検討する。

方法：33 名の進行期小児肉腫患者(横紋筋肉腫 13 名、他の軟部肉腫 6 名、ユースティング肉腫 9 名、骨肉腫 6 名)を対象とした。ビノレルビンは 30mg/m² を第 1 日と第 8 日に経静脈投与し、21 日を 1 サイクルとしてこれを反復した。

結果：178 回の化学療法が施行された。63%に Grade3-4 の好中球減少を認めた。非血液毒性は 1 例の麻痺性イレウスを経験した他は Grade2 以下にとどまった。28 名が有効性の評価が可能であった。部分寛解 9 例(内 6 例は横紋筋肉腫)、不変 9 例であった。平均奏効期間は 10 ヶ月であった。ビノレルビ

ンは治療歴のある小児肉腫患者に対しても重篤な有害事象無く投与可能であり、特に横紋筋肉腫に対して有望な薬剤と評価された。

4) Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. Cancer 2004; 101(7): 1664-1671⁴⁾.

目的: ビノレルビンと経口少量シクロホスファミドの併用療法の安全性を評価する。

方法: 経口シクロホスファミドは 25mg/m² に固定して 28 日間連続投与した。ビノレルビンは第 1, 8, 15 日に経静脈投与した。28 日を 1 サイクルとしてこれを反復した。ビノレルビンの投与量は 15mg/m² から開始して 5mg/m² ずつ増量した。

結果: 2-23 歳の過去に抗がん剤治療歴のある肉腫患者 18 例を対象とした。90 サイクルの治療が行われた。ビノレルビン 30mg/m² の投与で Grade4 の好中球減少を 2/5 例で経験された。25mg/m² の投与では Grade3 以上の好中球減少が 15/41 サイクルで経験されたが、他の重篤な有害事象は認めなかった。測定可能病変をもつ 17 例のうち、1 例に完全寛解が 6 例に部分寛解を認めた。この併用療法は安全で再発性肉腫に有効性を示すと評価された。シクロホスファミド 25mg/m² 28 日間経口投与とビノレルビン 25mg/m² 第 1, 8, 15 日に経静脈投与が推奨される併用療法とされた。

<日本における臨床試験等>

1) 報告無し

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

1) 報告無し

(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) 記載無し

<日本における教科書等>

1) 記載無し

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 記載無し

<日本におけるガイドライン等>

1) がん情報サイト PDQ の日本語版

「NCI PDQ(Physician Data Query) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (PDQ®) を翻訳した内容が記載されている。」

http://cancerinfo.tri-kobe.org/pdq/summary/japanese-s.jsp?Pdq_ID=CDR0000062792#scrollTop

再発横紋筋肉腫の臨床評価段階にある再発横紋筋肉腫の治療選択肢に以下の記載がある

- ビノレルビン単剤³⁾。
- ビノレルビンと低用量シクロホスファミドの併用⁴⁾。

用法・用量についての記述はない。根拠論文は本申請で引用した文献 3) と 4) 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) 現在、厚生労働科学研究費補助金 (医療技術実用化総合 研究事業) 「小児固形腫瘍領域で欧米臨床導入済みの国内適応外抗腫瘍薬のエビデンス確立のための研究班」が行う臨床試験「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療 ビノレルビン+シクロホスファミド (VNR+CY) 対 テモゾロミド+エトポシド (TMZ+VP) ランダム化第 II 相試験」にて小児がん患者に対する安全性と有効性を検討中である⁵⁾。

(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>

1) 他の抗がん剤による化学療法後に増悪した小児がん:

<要望用法・用量について>

1)

単剤投与の場合:ビノレルビン 30mg/m²を週 1 回 6 週連続して点滴静注し、2 週間休薬する。56 日間を 1 クールとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適時減量する²⁾。

併用療法の場合:ビノレルビン 25mg/m²を週 1 回 3 週連続して点滴静注し、2 週間休薬する。シクロホスファミド 25 mg/m²を連日経口投与する。28 日間を 1 クールとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適時減量する⁴⁾。

<臨床的位置づけについて>

1) 欧米での第 I 相第 II 相試験で小児がん患者に対する単剤および経口シクロホスファミドとの併用療法における至適投与量の設定がなされている^{2,4)}。適応疾患に関しては横紋筋肉腫に対する有効性が期待されており同疾患の高リスク初発患者に対する本剤とシクロホスファミドの併用療法の臨床試験が欧州

の小児がん研究グループにおいて行われている。

2) また臨床試験の結果よりその高い安全性が証明されており、また完全寛解、部分寛解に不変の症例を含めると約半数の治療例に一定期間の定常状態が得られることから再発および不応期の小児がん患者に対する緩和的セカンドライン、サードライン薬として臨床的に不可欠な薬剤となり得る。

3) 2004年の米国臨床腫瘍学会で米国食品医薬局が早急に小児がん領域で開発を進めるべき薬剤の1剤とされておりその臨床的重要性が米国では認知されている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 欧米においては本薬の用法・用量は確立されたと考えられる、また本邦に小児がん患者に対しても上述した臨床試験⁵⁾にて安全性および緩和的セカンドライン、サードライン薬としての有用性が検討中である。有効性に関してはがん種を特定して初発例に対する標準治療としての有効性を検討する必要がある。

5. 備考

6. 参考文献一覧

- 1) Johansen M, Kuttesch J, Bleyer WA, et al.: Phase I evaluation of oral and intravenous vinorelbine in pediatric cancer patients: a report from the Children's Oncology Group. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 12:516-522, 2006
- 2) Kuttesch JF, Jr., Krailo MD, Madden T, et al.: Phase II evaluation of intravenous vinorelbine (Navelbine) in recurrent or refractory pediatric malignancies: a Children's Oncology Group study. Pediatric blood & cancer 53:590-593, 2009
- 3) Casanova M, Ferrari A, Spreafico F, et al.: Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. Cancer 94:3263-3268, 2002
- 4) Casanova M, Ferrari A, Bisogno G, et al.: Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. Cancer 101:1664-1671, 2004
- 5) Saito M, Kawamoto H, Ogawa A, et al.: Randomized phase II study of two cross-over sequences comprising vinorelbine/cyclophosphamide

and temozolomide/etoposide in outpatient setting for relapsed or refractory solid tumors in children and young adults. J Clin Oncol 28, 2010