

(別添様式1)

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、日本小児血液学会、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>4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>塩酸イリノテカン</p>
	<p>販売名</p>	<p>カンプト トポテシン</p>
	<p>会社名</p>	<p>株式会社ヤクルト本社、第一三共株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小児がん学会、日本小児血液学会、日本臨床腫瘍学会 (選定理由) 小児固形腫瘍を治療する専門医が多く在籍する学会である。</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>難治性小児悪性固形腫瘍</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、または他剤 (※) との併用にて (1) 40mg/m² を day1,2,3 および day8,9,10 に点滴静注、21日毎 (2) 20mg/m² を day1-5 および day8-12 に点滴静注、21日毎 (3) 50mg/m² を day1-5 に点滴静注、21日毎 (※) ビンクリスチン 1.5mg/m²/日 day1 または day 1, 8, 15。テモゾロミド 100mg/m²/日 day1~5</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)</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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><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</p> <p>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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>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

<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>	<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>		
<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>			
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>CAMPTOSAR (Pharmacia & Upjohn Co)</p>	
	<p>効能・効果</p>	<p>CAMPTOSAR Injection is indicated as a component of first-line therapy in combination with 5-fluorouracil and leucovorin for patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum. CAMPTOSAR is also indicated for patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum whose disease has recurred or</p>	

			<p>progressed following initial fluorouracil-based therapy.</p>
		用法・用量	<p>CAMPTOSAR Injection in Combination with 5-Fluorouracil (5-FU) and Leucovorin (LV) CAMPTOSAR should be administered as an intravenous infusion over 90 minutes (see Preparation of Infusion Solution). For all regimens, the dose of LV should be administered immediately after CAMPTOSAR, with the administration of 5-FU to occur immediately after receipt of LV. CAMPTOSAR should be used as recommended; the currently recommended regimens are shown in Table 10.</p> <p>(Table 10 抜粋)</p> <p>Regimen 1 6-wk cycle with bolus 5-FU/LV (next cycle begins on day 43) CAMPTOSAR:125 mg/m² IV over 90 min, d 1,8,15,22 LV:20 mg/m² IV bolus, d 1,8,15,22 5-FU:500 mg/m² IV bolus, d 1,8,15,22</p> <p>Regimen 2 6-wk cycle with infusional 5-FU/LV (next cycle begins on day 43) CAMPTOSAR:180 mg/m² IV over 90 min, d 1,15,29 LV:200 mg/m² IV over 2 h, d 1,2,15,16,29,30 5-FU Bolus:400 mg/m² IV bolus, d 1,2,15,16,29,30 5-FU Infusion:600 mg/m² IV over 22 h, d 1,2,15,16,29,30</p>
		備考	
英国	販売名 (企業名)	CAMPTO (Pfizer Ltd.)	
	効能・効果	<p>CAMPTO is indicated for the treatment of patients with advanced colorectal cancer:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ in combination with 5-fluorouracil and folinic acid in patients without prior chemotherapy for 	

		<p>advanced disease,</p> <ul style="list-style-type: none"> · as a single agent in patients who have failed an established 5-fluorouracil containing treatment regimen. <p>CAMPTO in combination with cetuximab is indicated for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, KRAS wild-type metastatic colorectal cancer, who had not received prior treatment for metastatic disease or after failure of irinotecan-including cytotoxic therapy (please see 5.1).</p> <p>CAMPTO in combination with 5-fluorouracil, folinic acid and bevacizumab is indicated for first-line treatment of patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.</p> <p>Campto in combination with capecitabine with or without bevacizumab is indicated for first-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma.</p>	
		<p>用法・用量</p>	<p>For adults only. CAMPTO solution for infusion should be infused into a peripheral or central vein.</p> <p>Recommended dosage:</p> <p>In monotherapy (for previously treated patient): The recommended dosage of CAMPTO is 350 mg/m² administered as an intravenous infusion over a 30- to 90- minute period every three weeks (see «Instructions for Use/Handling» and «Special Warnings and Special Precautions for Use» sections).</p> <p>In combination therapy (for previously untreated patient): Safety and efficacy of CAMPTO in combination</p>

		<p>with 5-fluorouracil (5FU) and folinic acid (FA) have been assessed with the following schedule (see « Pharmacodynamic properties »):</p> <ul style="list-style-type: none"> · CAMPTO plus 5FU/FA in every 2 weeks schedule <p>The recommended dose of CAMPTO is 180 mg/m² administered once every 2 weeks as an intravenous infusion over a 30- to 90-minute period, followed by infusion with folinic acid and 5-fluorouracil.</p> <p>For the posology and method of administration of concomitant cetuximab, refer to the product information for this medicinal product.</p> <p>Normally, the same dose of irinotecan is used as administered in the last cycles of the prior irinotecan-containing regimen. Irinotecan must not be administered earlier than 1 hour after the end of the cetuximab infusion</p> <p>For the posology and method of administration of bevacizumab, refer to the bevacizumab summary product of characteristics.</p> <p>For the posology and method of administration of capecitabine combination, please see section 5.1 and refer to the appropriate sections in the capecitabine summary of product characteristics.</p>
	備考	
独国	販売名（企業名）	調査したが、詳細は不明であった。
	効能・効果	同上
	用法・用量	同上
	備考	
仏国	販売名（企業名）	IRINOTECAN PFIZER (Pfizer Holding France)
	効能・効果	IRINOTECAN PFIZER est indiqué dans le

		<p>traitement des cancers colorectaux avancés:</p> <ul style="list-style-type: none"> · en association avec le 5-fluorouracile (5FU) et l'acide folinique (AF) chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour le stade avancé de leur maladie, · en monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5-FU. <p>IRINOTECAN PFIZER en association avec le cetuximab est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), n'ayant pas reçu de traitement préalable pour une maladie métastatique ou après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan (se reporter à la section 5.1).</p> <p>IRINOTECAN PFIZER en association avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique et le bevacizumab est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique.</p> <p>IRINOTECAN PFIZER en association avec la capecitabine avec ou sans bevacizumab est indiqué en traitement de première ligne chez les patients présentant un cancer colorectal métastatique.</p>	
		<p>用法・用量</p>	<p>Réservé à l'adulte. La solution d'IRINOTECAN PFIZER doit être perfusée dans une veine périphérique ou centrale.</p> <p>Posologie recommandée</p> <p>En monothérapie (chez les patients prétraités):</p> <p>La posologie recommandée est de 350 mg/m2</p>

			<p>d'IRINOTECAN PFIZER administrés en perfusion intraveineuse de 30 à 90 minutes toutes les 3 semaines (cf. "Mode d'emploi et instructions concernant la manipulation" et "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").</p> <p>En association (chez les patients non prétraités):</p> <p>L'efficacité et la tolérance de l'irinotecan en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et l'acide folinique (AF) ont été évaluées selon le schéma suivant (cf. "Propriétés pharmacodynamiques"):</p> <p>IRINOTECAN et 5-FU/AF: schéma toutes les 2 semaines.</p> <p>La dose recommandée est de 180 mg/m² d'IRINOTECAN PFIZER en perfusion intraveineuse de 30 à 90 minutes toutes les 2 semaines, suivie d'une perfusion d'acide folinique et de 5-FU.</p> <p>Concernant la posologie et le mode d'administration de l'irinotécan administré en association avec le cetuximab, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de ce médicament. La dose d'irinotécan utilisée est généralement la même que celle administrée au cours des derniers cycles du précédent traitement à base d'irinotécan. Irinotecan doit être administré au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab.</p> <p>Concernant la posologie et le mode d'administration du bevacizumab, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de ce médicament.</p>
--	--	--	---

		Concernant la posologie et le mode d'administration de la capécitabine en association, se reporter à la section 5.1 et se référer aux rubriques appropriées du Résumé des Caractéristiques du Produit de ce médicament.
	備考	
加国	販売名 (企業名)	CAMPTOSAR (Pfizer Canada Inc.)
	効能・効果	<p>CAMPTOSAR (irinotecan hydrochloride trihydrate) is indicated as a component of first-line therapy for patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.</p> <p>CAMPTOSAR is also indicated as a single agent for the treatment of patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum whose disease has recurred or progressed following 5-fluorouracil-based therapy.</p>
	用法・用量	<p>CAMPTOSAR Combination-Agent Therapy - Dosage Schedules:</p> <p>CAMPTOSAR should be administered as an intravenous infusion over 90 minutes. For all regimens, the dose of Leucovorin (LV) should be administered immediately after CAMPTOSAR, with the administration of 5-Fluorouracil (5-FU) to occur immediately after receipt of LV. The recommended regimens are shown in Table 5.</p> <p>(Table 5 抜粋)</p> <p>Regimen 1 6-wk cycle CAMPTOSAR:125 mg/m² IV over 90 min once-weekly (days 1,8,15,22) then 2-week rest LV Bolus:20 mg/m² IV bolus once-weekly (days 1,8,15,22) then 2-week rest 5-FU Bolus:500 mg/m² IV bolus once-weekly</p>

			<p>(days 1,8,15,22) then 2-week rest</p> <p>Regimen 2</p> <p>6-wk cycle</p> <p>CAMPTOSAR:180 mg/m² IV over 90 min once every 2-weeks (days 1,15,29) then 1-week rest</p> <p>LV Infusion:200 mg/m² IV over 2 h on days 1,2 every 2-weeks (days 1,2,15,16,29,30) then 1-week rest</p> <p>5-FU Bolus:400 mg/m² IV bolus immediately followed by</p> <p>Infusion:600 mg/m² IV over 22 h on days 1,2 every 2-weeks (days 1,2,15,16,29,30) then 1-week rest</p>
		備考	
	豪国	販売名 (企業名)	CAMPTOSAR (Pfizer Australia Pty Ltd)
		効能・効果	<p>CAMPTOSAR is indicated as a component of first-line therapy for patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum. CAMPTOSAR is also indicated for patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum whose disease has recurred or progressed following initial therapy.</p>
		用法・用量	<p>Camptosar injection in Combination with fluorouracil (5-FU) and Leucovorin (LV)</p> <p>CAMPTOSAR should be administered as an intravenous infusion over 90 minutes (refer to Preparation of Infusion solution). For all regimens, the dose of LV should be administered immediately after CAMPTOSAR, with the administration of 5-FU to follow immediately after the administration of LV. The recommended regimens are shown in Table 9.</p> <p>(Table 9 抜粋)</p> <p>Regimen 1</p> <p>6-wk cycle with bolus 5-FU/LV (next cycle begins on day 43)</p> <p>CAMPTOSAR:125 mg/m² IV over 90 min, d</p>

		<p>1,8,15,22 LV:20 mg/m² IV bolus, d 1,8,15,22 5-FU:500 mg/m² IV bolus, d 1,8,15,22</p> <p>Regimen 2 6-wk cycle with infusional 5-FU/LV (next cycle begins on day 43) CAMPTOSAR:180 mg/m² IV over 90 min, d 1,15,29 LV:200 mg/m² IV over 2 h, d 1,2,15,16,29,30 5-FU Bolus:400 mg/m² IV bolus, d 1,2,15,16,29,30 5-FU Infusion:600 mg/m² IV over 22 h, d 1,2,15,16,29,30</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 checked="" 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"> <tr> <td data-bbox="507 1032 762 1077"></td> <td colspan="2" data-bbox="762 1032 1386 1077">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)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1077 762 1361">米国</td> <td data-bbox="762 1077 879 1361">ガイドライン名</td> <td data-bbox="879 1077 1386 1361"> I. Physician Data Query (PDQ) [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). 及び II. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer, Version 2.2011 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1361 762 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="762 1361 879 1503"></td> <td data-bbox="879 1361 1386 1503"> ① ユーイング肉腫 (I, II)、②横紋筋肉腫 (II) ③肝芽腫 (II) (いずれも再発例) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1503 762 2009"> 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="762 1503 879 2009"></td> <td data-bbox="879 1503 1386 2009"> ① ユーイング肉腫 irinotecan and temozolomide, are active in recurrent Ewing sarcoma family of tumors and can be considered for these patients. ガイドライン上に用量記載はないが、根拠論文の用量記載は以下の通り。テモゾロミド 1 回 100mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回連日 5 日間内服。イリノテカン 10-20mg/m²/日、day1-5 および day8-12 に点滴静注。 ② 横紋筋肉腫 irinotecan (20 mg/m²/d) daily x 5 days for 4 </td> </tr> </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	I. Physician Data Query (PDQ) [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). 及び II. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer, Version 2.2011	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		① ユーイング肉腫 (I, II)、②横紋筋肉腫 (II) ③肝芽腫 (II) (いずれも再発例)	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		① ユーイング肉腫 irinotecan and temozolomide, are active in recurrent Ewing sarcoma family of tumors and can be considered for these patients. ガイドライン上に用量記載はないが、根拠論文の用量記載は以下の通り。テモゾロミド 1 回 100mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回連日 5 日間内服。イリノテカン 10-20mg/m ² /日、day1-5 および day8-12 に点滴静注。 ② 横紋筋肉腫 irinotecan (20 mg/m ² /d) daily x 5 days for 4	
	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	I. Physician Data Query (PDQ) [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). 及び II. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Bone Cancer, Version 2.2011													
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		① ユーイング肉腫 (I, II)、②横紋筋肉腫 (II) ③肝芽腫 (II) (いずれも再発例)													
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)		① ユーイング肉腫 irinotecan and temozolomide, are active in recurrent Ewing sarcoma family of tumors and can be considered for these patients. ガイドライン上に用量記載はないが、根拠論文の用量記載は以下の通り。テモゾロミド 1 回 100mg/m ² (体表面積) を 1 日 1 回連日 5 日間内服。イリノテカン 10-20mg/m ² /日、day1-5 および day8-12 に点滴静注。 ② 横紋筋肉腫 irinotecan (20 mg/m ² /d) daily x 5 days for 4													

		<p>weeks per treatment cycle and irinotecan (50 mg/m²/d) daily x 5 days for 2 weeks per treatment cycle</p> <p>③ 肝芽腫</p> <p>Combined vincristine/irinotecan has been used with some success.</p>	<p>ガイドライン上に用量記載なし。根拠論文では、イリノテカン[®]は 20mg/m²を day1-5 および day8-12 に点滴静注、ビンクリスチン[®]は 1.5mg/m²を day1 に静注、21 日毎。または、イリノテカン[®]は 50mg/m²を day1-5 に点滴静注、ビンクリスチン[®]は 1.5mg/m²を day1 に静注、21 日毎。</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>① ユーイング肉腫</p> <p>(1) Wagner LM, et al.: Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 48 (2): 132-9, 2007.</p> <p>(2) Casey DA, et al.: Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. <i>Pediatr Blood Cancer</i> 53 (6): 1029-34, 2009.</p> <p>② 横紋筋肉腫</p> <p>(1) Cosetti M, et al.: Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> 24 (2): 101-5, 2002.</p> <p>(2) Pappo AS, 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. <i>J Clin Oncol</i> 25 (4): 362-9, 2007.</p> <p>(3) Vassal G, 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</p>	

		<p>Study Group. J Clin Oncol 25 (4): 356-61, 2007.</p> <p>(4) Furman WL, et al.: Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. J Clin Oncol 17 (6): 1815-24, 1999.</p> <p>③ 肝芽腫</p> <p>(1) Qayed M, et al.: Irinotecan as maintenance therapy in high-risk hepatoblastoma. Pediatr Blood Cancer 54 (5): 761-3, 2010.</p>
	備考	
英国	ガイドライ ン名	調査したが客観的資料を発見できなかった。
	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	
	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	調査したが客観的資料を発見できなかった。
	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	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)	
		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	調査したが客観的資料を発見できなかった。
		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) 文献検索：PubMedにて、以下の検索式を用いて検索したところ、それぞれ記載の件数であった。それらを総合して検討し、臨床試験は第II相試験より後期のもの9件と日本人が関連する全ての臨床試験および症例報告5件を選択した。

irinotecan AND pediatric cancer 111件

上記を”clinical trials”で limit 23件

irinotecan AND neuroblastoma 77件

上記を”clinical trials”で limit 15件

irinotecan AND rhabdomyosarcoma 46件

上記を”clinical trials”で limit 11件

irinotecan AND hepatoblastoma 7件

上記を”clinical trials”で limit 2件

irinotecan AND Ewing 7件

上記を”clinical trials”で limit 4件

<海外における臨床試験等>

- 1) Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. Cancer. 2006 Feb 1;106(3):703-7.¹⁾

小児の再発軟部肉腫32例を対象に、イリノテカン単剤20mg/m²/日を5日連続投与、2週間連続、2週間休薬というレジメンの有効性と安全性を探索する第II相試験。合計79コースの治療で、58%のコースにおいて下痢が発生し、うち9例がグレード3,4であった。グレード3,4の好中球減少が10%のコースで認められた。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、23%の奏効率（2CR, 5PR）であった。

- 2) Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007 Oct 10;25(29):4622-7.²⁾

不応性の小児固形腫瘍が対象、イリノテカンの有効性検証のための第II相試験。主要評価項目は奏効率、副次的評価項目は毒性、薬物動態、遺伝子多型との関係。181例登録、171例が適格。レジメンは50mg/m²/日、5日間投与、3週毎繰り返す。161例が有効性評価可能で、肝芽腫の1例が完全寛解、部分寛解は、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、奏効割合は5%にとどまった。79例の薬物動態データの解析では、UGT1A1遺伝子多型と毒性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。

- 3) 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 Feb 1;25(4):356-61.³⁾

再発・不応性の小児横紋筋肉腫を対象に実施したイリノテカンの有効性評価のための第 II 相試験。レジメンは 600mg/m²/日を 1 日投与し、3 週で繰り返す。35 例が登録され、奏効割合は 11%、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。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、グレード 3,4 の毒性としては、好中球減少 46%、腹痛 17%、コリン作動性症候群 14%、悪心嘔吐 11%、貧血 11%、血小板減少 9%、下痢 6%だった。横紋筋肉腫に対しては、耐用性があり、客観的な奏効割合を示した、と評価されている。

- 4) 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 Nov;44(16):2453-60.⁴⁾

再発・不応性の小児神経芽腫を対象に実施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。37 例を登録し、600mg/m²/日を 1 日投与、3 週で繰り返すレジメンで治療。客観的な奏効例はなく、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。合計 142 コース（中央値 2 コース（1-17 コース）／症例）が投与され、グレード 3,4 の毒性としては、好中球減少 65%、貧血 43%、血小板減少 38%、嘔吐 14%、腹痛 8%、悪心 5%だった。本レジメンは再発神経芽腫に対しては客観的な奏効を得られなかった。

- 5) 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 Feb 1;25(4):362-9.⁵⁾

新規発症の転移性横紋筋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。ウインドウ治療は、当初イリノテカン 20mg/m²/日を 5 日連続投与、2 週間連続、1 週間休薬を 1 コースとし、2 コースで設定された。ウインドウ治療で奏効が得られた患者については、VAC 療法（標準治療）とウインドウ治療を交互に投与する治療を継続し、ウインドウ治療で奏効が得られなかった患者では標準治療のみを継続した。19 例がイリノテカン単剤のウインドウ治療を受け、奏効率は 42%だったが、一方で進行例が 32%発生したため、効果安全性評価委員会により症例登録が中止され、ウインドウ治療に第 1, 8, 15 日のビンクリスチン 1.5mg/m² (max 2mg/日)を加えた併用療法に変更する改訂が行われた。その後登録された 50 例では、奏効率は 70%、進行は 8%にとどまった。腹痛、下痢、脱水を含む消化管毒性が主な副作用であった。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、イリノテカンの薬物動態には差がなかった。ビンクリスチン・イリノテカン併用レジメンは標準治療の VAC 療法とは毒性プロファイルが異なるため、今後の治療開発上有望なレジメンである。

- 6) 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 Oct 20;28(30):4658-63.⁶⁾

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。治療 1A は、第 1 日のビンクリスチン 1.5mg/m² (max 2mg/日)+第 1~5 日のイリノテカン 20mg/m²/日を第 1,2,4,5 週で投与。治療 1B は、第 1 日のビンクリスチン 1.5mg/m² (max 2mg/日)+第 1~5 日のイリノテカン 50mg/m²/日を第 1,4 週で投与。92 例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。うち、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 17PR (奏効率 37%)。1 年無増悪生存割合および全生存割合は、1A で 37%と 55%、1B で 38%と 66%であった。好中球減少は 1A に多く見られた。奏効率としては両レジメンは同等であるが、1B レジメンの方が短いため、今後の治療開発に応用しやすい。

- 7) Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):208-13.⁷⁾

再発・不応性の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 (イリノテカン 10mg/m²/日、第 1,2,3,4,5 日及び第 8,9,10,11,12 日、テモゾロミド 100mg/m²/日、第 1,2,3,4,5 日 : 21 日周期) の有効性を検証するための第 II 相試験。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。2 ステージデザインで、第 1 群は RECIST 評価病変のある症例 25 例を登録し、次いで第 2 群 (MIBG シンチまたは骨髄穿刺/生検で評価できる症例) の登録へ進む。55 例が登録され、奏効割合は 15%、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 を達成した。グレード 3 以上の下痢を来した患者は 6%未満、好中球減少はみられたが、感染合併症は 10%未満であった。本治療は再発神経芽腫患者が耐用できるレジメンであり、第 2 群のような残存病変の少ない患者では有効と考えられた。一方、第 1 群のような患者には奏効率は低いものの、臨床的利益はあると考えられた。

- 8) Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Dec;53(6):1029-34.⁸⁾

単施設で発生した再発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 (イリノテカン 20mg/m²/日、第 1,2,3,4,5 日及び第 8,9,10,11,12 日、テモゾロミド 100mg/m²/日、第 1,2,3,4,5 日 : 21 日周期) を投与したケースシリーズである。20 例の患者が、合計 154 コースの治療を実施。評価可能な 19 例で、5CR+7PR (奏効割合 63%) を示し、20 例における進行までの時間は 83 ヶ月であった。7 治療コースでグレード 3 の下痢、1 例で腸炎、全肺放射線治療の既往がある 1 例でグレード 3 の肺臓炎、19 コースでグレード 3,4 の好中球減少、16 コースでグレード 3,4 の血小板減少が見られた。本レジメンは再発ユーイング肉腫に有効であり、新規発症患者に対する評価が必要である。

- 9) Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):132-9.⁹⁾

既報の第 I 相試験に登録された 7 例を含む合計 16 例の再発また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（イリノテカン 10-20mg/m²/日、第 1,2,3,4,5 日及び第 8,9,10,11,12 日、テモゾロミド 100mg/m²/日、第 1,2,3,4,5 日：21 日周期）を投与したケースシリーズである。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 ヶ月であった。グレード 3,4 の下痢は 11%に見られた。

<日本における臨床試験等>

- 1) Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Feb;24(2):94-100.¹⁰⁾

再発小児固形腫瘍を対象とした用量設定を目的とした第 I 相試験。28 例が 50-200mg/m²/日、第 1,2,3 日投与、28 日周期のレジメンで治療された。DLT は 200mg/m²/日で観察され、DLT は下痢と血液毒性であった。4 例で PR が認められた。MTD は 180mg/m² と考えられた。

- 2) Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010 May;48(5):327-34.¹¹⁾

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。

- 3) Irinotecan for children with relapsed solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Mar;23(2):103-10.¹²⁾

文献 10)を根拠として、再発小児固形腫瘍を対象にイリノテカン 180mg/m²/日、第 1,2,3 日投与、28 日周期のレジメンを投与した 16 例のケースシリーズ。5 例 (31.3%) で奏効がみられ、有望な治療であると結論された。

- 4) Low-dose protracted irinotecan as a palliative chemotherapy for advanced neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Nov;30(11):853-6.¹³⁾

塩酸イリノテカンの少量投与を、1 歳 4 か月と 11 歳の難治性神経芽腫患児 2 例について行い、1 年 10 ヶ月と 2 年 4 ヶ月にわたり治療効果が得られ、QOL を保った生活が可能であった。

- 5) Response of heavily treated and relapsed hepatoblastoma in the transplanted liver to single-agent therapy with irinotecan. *Pediatr Transplant*. 2006 Aug;10(5):635-8.¹⁴⁾

母子間生体肝移植にて治療された進行性肝芽腫患者 (7 歳) が再発後に標準的化学療法のシスプラチン+ドキシソルビシンの治療で心不全を来した後に、イリノテカン 20mg/m²/日、第 1,2,3 日及び第 8,9,10 日、21 日周期の治療を実施し、4 コース後に部分寛解を得た。安全で生存延長が期待できるレジメンと考えられた。

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

- 1) Anderson P, 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

Nov;17(11):1703-15.¹⁵⁾

再発ユーイング肉腫に対して、近年最も有効な化学療法レジメンは、イリノテカン・テモゾロミド併用療法である、と記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

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

編者 : Pizzo PA, Poplack DG 発行 : Lippincott Williams & Wilkins

p324 (Chapter 10 General principle of chemotherapy) 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。

p912 (Chapter 30 Neuroblastoma) イリノテカン・テモゾロミド併用療法は、再発神経芽腫を対象とした第 I 相試験で実行可能性が確かめられ、耐用性が高いので、新規分子標的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。

p941 (Chapter 31 Rhabdomyosarcoma) 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、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。

<日本における教科書等>

- 1) 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>

- 1) **Physician Data Query (PDQ) [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). Rhabdomyosarcoma (PDQ) : Treatment. Health Professional Version**

再発の横紋筋肉腫に対しては、以下の標準化学療法レジメンが選択される。として、4 つのレジメンが挙げられているが、そのひとつとしてイリノテカン単剤またはビンクリスチンとの併用療法が記載されている。

- 2) **Physician Data Query (PDQ) [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). Ewing Sarcoma (PDQ) : Treatment. Health Professional Version**

イリノテカン・テモゾロミド併用療法は、トポテカン (ノギテカン) ・シクロホスファミド併用療法と共に、再発ユーイング肉腫に対して効果があり、このような患者の治療として考慮され得る、と記載されている。

3) Physician Data Query (PDQ) [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US). Liver Cancer, Childhood (PDQ) : Treatment. Health Professional Version

再発肝芽腫に対し、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、と記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 日本癌治療学会および日本小児がん学会の「小児がん診療ガイドライン」以下の2つの記載がある。①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。②再発ユーイング肉腫に対し、イリノテカン・テモゾロミド併用療法の有効性が少数例で示されている。

(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) 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. ¹⁵⁾

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。

- 3) 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＋ユウイング肉腫で 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。

(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) 以下の理由から、要望効能・効果は、「難治性小児固形腫瘍」と記載した。
- 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。

< 要望用法・用量について >

1) 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臨床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と考えられている「20mg/m²を day1-5 および day8-12 に点滴静注、21 日毎」及び「50mg/m²を day1-5 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「40mg/m²を day1,2,3 および day8,9,10 に点滴静注、21 日毎」を要望する。

< 臨床的位置づけについて >

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事が多い。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。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 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。

5. 備考

<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

- 1) Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, Arcamone G, Prete A, Surico G, Provenzi M, Bertolini P, Paolucci P, Carli M. Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2006 Feb 1;106(3):703-7.
- 2) Bomgaars LR, Bernstein M, Krailo M, Kadota R, Das S, Chen Z, Adamson PC, Blaney SM. Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4622-7.
- 3) Vassal G, Couanet D, Stockdale E, Geoffray A, Geoerger B, Orbach D, Pichon F, Gentet JC, Picton S, Bergeron C, Cisar L, Assadourian S, Morland B; French Society of Pediatric Oncology; United Kingdom Children's Cancer Study Group. 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 Feb 1;25(4):356-61.
- 4) Vassal G, Giammarile F, Brooks M, Geoerger B, Couanet D, Michon J, Stockdale E, Schell M, Geoffray A, Gentet JC, Pichon F, Rubie H, Cisar L, Assadourian S, Morland B. 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 Nov;44(16):2453-60.

- 5) Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, Donaldson SS, Wiener E, Parham D, Crews KR, Houghton P, Meyer WH; Children's Oncology Group. 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 Feb 1;25(4):362-9.
- 6) Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, Walterhouse DO, Donaldson SS, Paidas CN, Parham DM, Anderson JR, Meyer WH, Hawkins DS. 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 Oct 20;28(30):4658-63.
- 7) Bagatell R, London WB, Wagner LM, Voss SD, Stewart CF, Maris JM, Kretschmar C, Cohn SL. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 10;29(2):208-13.
- 8) Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, Chou AJ, Merola PR, Price AP, Meyers PA. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Dec;53(6):1029-34.
- 9) Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, Rausen AR, McNall-Knapp RY, McCarville MB, Albritton K. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Feb;48(2):132-9.
- 10) Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, Asami K, Mimaya J, Suita S, Kishimoto T, Sawada T, Tsuchida Y, Kaneko M. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002 Feb;24(2):94-100.
- 11) Kimura T, Kashiwase S, Makimoto A, Kumagai M, Taga T, Ishida Y, Ida K, Nagatoshi Y, Mugishima H, Kaneko M, Barrett JS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010 May;48(5):327-34.
- 12) Osone S, Hosoi H, Tsuchiya K, Misawa A, Iehara T, Sugimoto T. Low-dose protracted irinotecan as a palliative chemotherapy for advanced neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008 Nov;30(11):853-6.
- 13) Shitara T, Shimada A, Hanada R, Matsunaga T, Kawa K, Mugishima H, Sugimoto T, Mimaya J, Manabe A, Tsurusawa M, Tsuchida Y. Irinotecan for children with relapsed solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Mar;23(2):103-10.
- 14) Ijichi O, Ishikawa S, Shinkoda Y, Tanabe T, Okamoto Y, Takamatsu H, Inomata Y, Kawano Y. Response of heavily treated and relapsed hepatoblastoma

in the transplanted liver to single-agent therapy with irinotecan. *Pediatr Transplant*. 2006 Aug;10(5):635-8.

- 1 5) Anderson P, 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 Nov;17(11):1703-15.
- 1 6) Makimoto A, Mugishima H, Taga T, Ishida Y, Ida K, Nagatoshi Y, Kumagai M, Kimura T, Ohashi Y, and Kaneko M. An investigator-initiated registration-directed phase I/II clinical trial of irinotecan hydrochloride for refractory pediatric solid tumors. *J Clin Oncol* 28 (15_suppl-May20) 2010 (Abstract #9547).