

(別添様式1-2)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（3））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 （該当するものにチェックする。）	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 （学会名； 日本小児血液・がん学会 ） <input type="checkbox"/> 患者団体 （患者団体名； ） <input type="checkbox"/> 個人 （氏名； ）	
要望する品目	成分名 （一般名）	イソトレチノイン（isotretinoin, 13-cis-retinoic acid）
	関連企業名 （ある場合）	Roche / Ranbaxy / Mylan Pharmaceuticals / Teva Pharmaceuticals / Douglas Pharmaceuticals / Dr. Reddy's Laboratories / Cipla / Mega Lifesciences
	国内関連学会	
	募集対象の分類 （必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。）	<input type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの <input checked="" type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの <small>※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。</small> <input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
要望内容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	高リスク神経芽腫
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	160mg/m ² /day 分2 経口投与 14日間投与、14日間休薬の28日を1サイクルとして繰り返す。
	備考	（特記事項等） 本薬剤の神経芽腫への抗腫瘍効果が知られ、当初は様々な用法・用量が実施されていたが、CCG-3891試験（文献3）の結果が報告されて以降は、申請の用法・用量が一般的に採用されている。

	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対 象患者数、 推定方法 について も記載す る。)	約 <u>50 - 70 人</u> (毎年) <推定方法> 神経芽腫は我が国では白血病、脳腫瘍に次ぐ3番目に多い小児悪性腫瘍疾患であり、国内小児がん登録データより、年間150-200例の発症と推定される。更に、イソトレチノイン治療の対象となる進行神経芽腫に限ると、年間50-70例の発症と推定される。
「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。 複数の項 目に該当 する場合 は、最も 適切な1 つにチェ ックす る。)	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) 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 国内外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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 米国において高リスク神経芽腫に対して大量化学療法及び自家造血幹細胞移植後の後療法として、イソトレチノイン投与が生存率向上に寄与することが第Ⅲ相試験により証明されており、標準治療と位置付けられている。しかしイソトレチノインは本邦の薬事承認がなく実施できない。
追加のエ ビデンス (使用実 態調査を 含む) 収 集への協 力	<input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	イソトレチノインは米国、EUはじめ各国において重度治療抵抗性の結節性ざ瘡の適応症で薬事承認されている。用法は0.25~0.5 mg/kg を分2経口投与である。高リスク神経芽腫においては、各国

	において適応外薬として広く使用されており、申請の用法・用量で標準治療とみなされている。後述するように、現在多くの臨床試験はこの薬剤を組み込んだ標準治療を基本とした上で、新規治療開発が進められている。
--	---

2. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了 [国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要] 要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線 <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">臨床試験登録 I D</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>中間解析又は最終解析結果の概要</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>	臨床試験登録 I D		効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)		用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)		中間解析又は最終解析結果の概要		備考	
臨床試験登録 I D											
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)											
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)											
中間解析又は最終解析結果の概要											
備考											
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	[論文等における試験成績の概要] ※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。 要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線 <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%;">根拠とする論文等の名称</td> <td>Treatment of High-Risk Neuroblastoma with Intensive Chemotherapy, Radiotherapy, Autologous Bone Marrow Transplantation, and 13-cis-Retinoic Acid (文献3)</td> </tr> <tr> <td>臨床試験登録 I D</td> <td>無し。(登録開始が1991年で米国でも臨床試験登録システムが未整備であった。)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</td> <td>1~18歳の高リスク神経芽腫患者</td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</td> <td>160mg/m²/日 分2 経口投与で、14日間投与し14日間休薬する。</td> </tr> </table>	根拠とする論文等の名称	Treatment of High-Risk Neuroblastoma with Intensive Chemotherapy, Radiotherapy, Autologous Bone Marrow Transplantation, and 13-cis-Retinoic Acid (文献3)	臨床試験登録 I D	無し。(登録開始が1991年で米国でも臨床試験登録システムが未整備であった。)	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	1~18歳の高リスク神経芽腫患者	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	160mg/m ² /日 分2 経口投与で、14日間投与し14日間休薬する。		
根拠とする論文等の名称	Treatment of High-Risk Neuroblastoma with Intensive Chemotherapy, Radiotherapy, Autologous Bone Marrow Transplantation, and 13-cis-Retinoic Acid (文献3)										
臨床試験登録 I D	無し。(登録開始が1991年で米国でも臨床試験登録システムが未整備であった。)										
効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	1~18歳の高リスク神経芽腫患者										
用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	160mg/m ² /日 分2 経口投与で、14日間投与し14日間休薬する。										

	<p>試験成績の概要</p>	<p>13-cis-retinoic acid (以下イソトレチノイン) に関して、投与群 (130 例) で非投与群 (128 例) に比べ 3 年 EFS が良好であった。(46±6% vs 29±5%, P=0.027)。Grade3~4 の毒性として肝酵素上昇 2%、腎障害 2%、胃腸障害 2%、皮膚障害 2%、感染症 12%、高カルシウム血症 1%がイソトレチノイン投与群においてみられている。</p>											
	<p>特に優れた試験成績と判断した理由</p>	<p>ランダム化比較試験の結果であり、治療成績及び毒性に関して科学的な評価がなされているため。</p>											
	<p>希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由 (該当する場合に記載する。)</p>	<p>対象疾患は年間 150~200 例の発症と推定されるため希少疾患に該当すると判断した。 また神経芽腫は小児がんで致死的な疾患であり、イソトレチノイン療法はその予後を改善することが示されており、かつ代替する適切な医薬品が本邦には無いため希少疾患用医薬品の指定要件を満たすと判断した。</p>											
	<p>備考</p>												
<p>先進医療 B での実績</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中</p> <p>[先進医療 B の概要]</p> <p>要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所を下線</p> <table border="1" data-bbox="406 1272 1283 1960"> <tr> <td data-bbox="406 1272 616 1413"> <p>臨床試験登録 I D</p> </td> <td data-bbox="616 1272 1283 1413"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1413 616 1554"> <p>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</p> </td> <td data-bbox="616 1413 1283 1554"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1554 616 1695"> <p>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</p> </td> <td data-bbox="616 1554 1283 1695"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1695 616 1836"> <p>実績の概要 (結果が得られている場合)</p> </td> <td data-bbox="616 1695 1283 1836"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="406 1836 616 1960"> <p>備考</p> </td> <td data-bbox="616 1836 1283 1960"></td> </tr> </table>			<p>臨床試験登録 I D</p>		<p>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</p>		<p>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</p>		<p>実績の概要 (結果が得られている場合)</p>		<p>備考</p>	
<p>臨床試験登録 I D</p>													
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)</p>													
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)</p>													
<p>実績の概要 (結果が得られている場合)</p>													
<p>備考</p>													

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>

I 2019年1月時点で PubMed でのシステマティックな文献検索を行った結果 (Article types : Clinical Trial、用語 : neuroblastoma[Mesh] AND (13-*cis*-retinoic acid OR isotretinoin))、28件の文献が検索された。この中から、実際に神経芽腫に対してイソトレチノインの有効性及び安全性について前向きに検証した臨床試験及びその関連文献を最終的に6件採用した。(後半に追加検索あり)

<海外における臨床試験等>

1) Villablanca JG., et al. Phase I trial of 13-*cis*-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. J Clin Oncol 13: 894-901, 1995

【概要】小児神経芽腫を対象としたイソトレチノインの第I相試験。

【対象】2-12歳の神経芽腫患者51例

【方法】骨髄移植後にイソトレチノインの経口間歇的投与(14日間投与、14日間休薬)を行い、最大耐用量(MTD)、毒性、薬物動態を評価した。イソトレチノインは100mg/m²/日(2分割投与)から開始し、用量規制毒性(DLT)が出現するまで、最大200mg/m²/日まで増量するスケジュール。

【結果・安全性評価】MTD:160mg/m²/日。DLTは200mg/m²/日投与で認め、高カルシウム血症(3例)、紅斑(2例)、貧血/血小板減少/嘔吐/紅斑(1例)であったがイソトレチノインの中止で軽快した。3例において神経芽腫の骨髄転移病変の寛解を認めた。

2) Khan AA., et al. Pharmacokinetic studies of 13-*cis*-retinoic acid in pediatric patients with neuroblastoma following bone marrow transplantation. Cancer Chemother Pharmacol 39: 34-41, 1996

【概要】イソトレチノイン第I相試験(文献1と同一試験)の薬物動態の結果報告。

【対象】2-12歳の神経芽腫患者51例中の薬物動態を検討した31例

【結果】1日投与量100-200mg/m²/日でのピーク血清濃度は4.9-8.9μM。平均半減期は1.0-5.8時間。MTDである160mg/m²/日での平均ピーク血清濃度は7.2±5.3μM。

【安全性評価】平均ピーク血清濃度が10μM以上であった18コース中8コース(44%)でGrade3-4の有害事象を認めた。一方10μM未満の96コース中Grade3-4の有害事象は12コース(13%)に認められたのみであった。

【考察】文献1での考察も含めてイソトレチノイン160mg/m²/日の投与は神経芽腫において有効性が期待され、また安全な投与量であると結論された。

3) Matthay KK., et al . Treatment of High-Risk Neuroblastoma with Intensive Chemotherapy, Radiotherapy, Autologous Bone Marrow Transplantation, and 13-cis-Retinoic Acid. N Engl J Med 341: 1165-1173, 1999

【目的】高リスク神経芽腫における地固め療法としての大量化学療法および維持療法としてのイソトレチノインの有効性を評価するために Children's Cancer Group (CCG) によって行われた第Ⅲ相前方視的無作為化比較試験 (RCT)。CCG-3891 試験。

【対象】1~18歳の高リスク神経芽腫患者

【方法】大量化学療法および自家骨髄移植群と通常の化学療法群の RCT (1st randomization) と、予定された化学療法または自家骨髄移植終了後に、病変の進行がない患者を対象にイソトレチノインの投与群と非投与群との RCT (2nd randomization) が行われた。イソトレチノインの投与方法は $160\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 分2 経口投与で、14日間投与し14日間休薬 28日を1サイクルとして6サイクル投与された。腫瘍評価項目は3年無イベント生存率 (EFS)

【結果】イソトレチノインに関して、投与群 (130例) で非投与群 (128例) に比べ3年 EFS が良好であった。 ($46\pm 6\%$ vs $29\pm 5\%$, $P=0.027$)。残存腫瘍がみられた症例に関しては一律にイソトレチノインが投与されているが効果はみられていない。

【安全性評価】Grade3-4の毒性として肝酵素上昇2%、腎障害2%、胃腸障害2%、皮膚障害2%、感染症12%、高カルシウム血症1%がイソトレチノイン投与群においてみられている。血尿、蛋白尿、高血圧、高クレアチニン血症を5例で認めたがいずれも自家骨髄移植群であった。イソトレチノインを投与しない自家骨髄移植例においても同様の有害事象が報告されており、自家骨髄移植に起因する有害事象と評価された。

【結論】イソトレチノインは化学療法や移植後に進行期でない患者において有効である。

・治療レジメン：2nd randomization

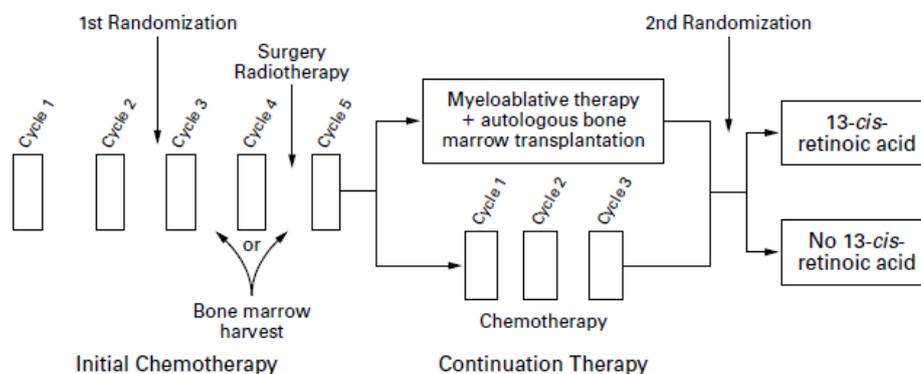
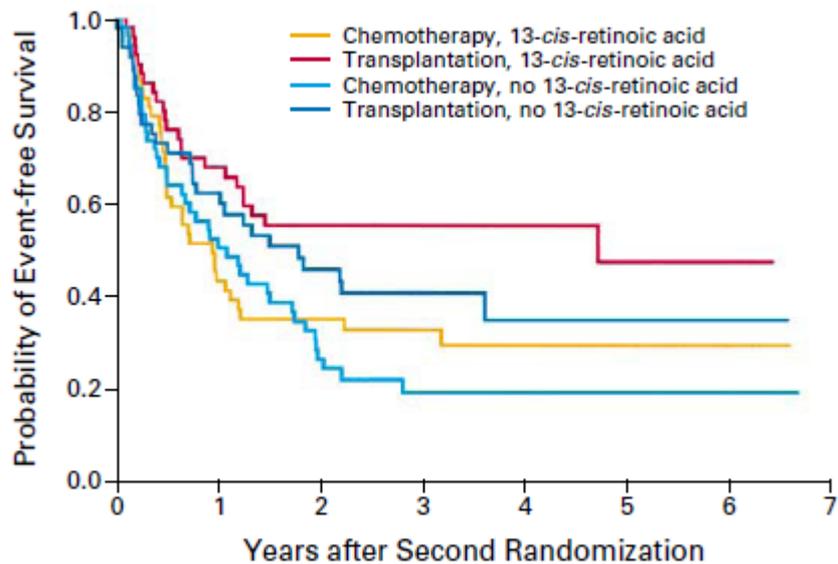


Figure 1. Treatment Regimens.

The conditioning regimen for autologous bone marrow transplantation consisted of carboplatin, etoposide, melphalan, and total-body irradiation. Details of the chemotherapy regimens are given in the Methods section.

- ・前治療の種類に関わらずイソトレチノインは有効であった。

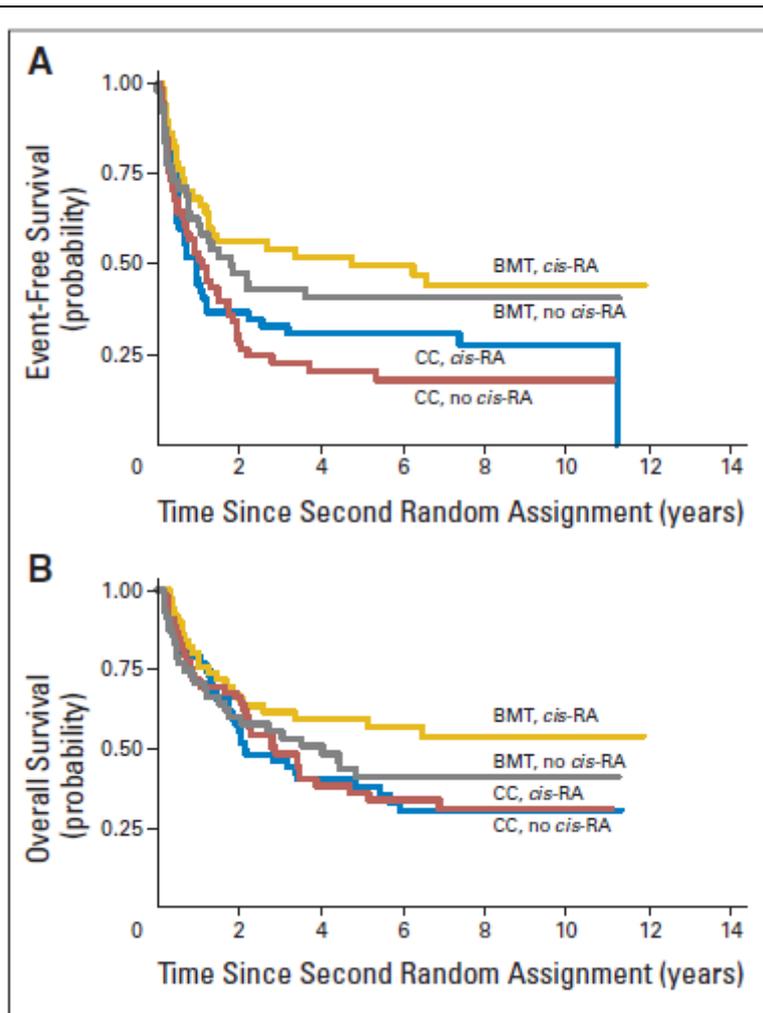


4) Matthay KK, et al . Long-Term Results for Children with High-Risk Neuroblastoma Treated on a Randomized Trial of Myeloablative Therapy Followed by 13-cis-Retinoic Acid: A Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol 27: 1007-1013, 2009

【目的】 CCG-3891 試験の長期予後について検討する。

【対象・方法】 文献3と同様

【結果】 イソトレチノイン投与で5年 OS の改善がみられている。移植後にイソトレチノイン投与した群で最も良好な5年 OS が得られている。



【安全性評価】治療関連の有害事象は文献3の報告から不変であったことから晩期合併症の出現は認めなかったと評価できる。

5) Kohler A, et al . A randomized Trial of 13-Cis Retinoic Acid in Children with Advanced Neuroblastoma after High-Dose Therapy. Br J Cancer 83: 1124-1127, 2000

【目的】化学療法に良好に反応した進行神経芽腫に対するイソトレチノインによる維持療法の有効性を評価するために英、ベルギー、スペイン、南アフリカ、ノルウェー、スウェーデン、デンマーク、オランダで行われた二重盲検無作為化比較試験。

【対象】化学療法により完全寛解(CR)か良好な部分寛解(VGPR)に達したStage3、4の進行神経芽腫患者。175例。1歳以下5例を含む。

【方法】化学療法後にイソトレチノイン投与群とプラセボ群を比較している。イソトレチノインは0.75mg/kgを1日1回経口投与した。治療は4年間または再発するまで継続された。

【結果】イソトレチノイン投与群88例とプラセボ群87例が評価された。3年EFSはイソトレチノインにより改善はみられなかった。(37% イソトレチノイン vs 42% placebo)

【安全性評価】この投与量では毒性は弱く、Dry skinや口唇炎、骨痛がみら

れたが、耐えうるものであった。

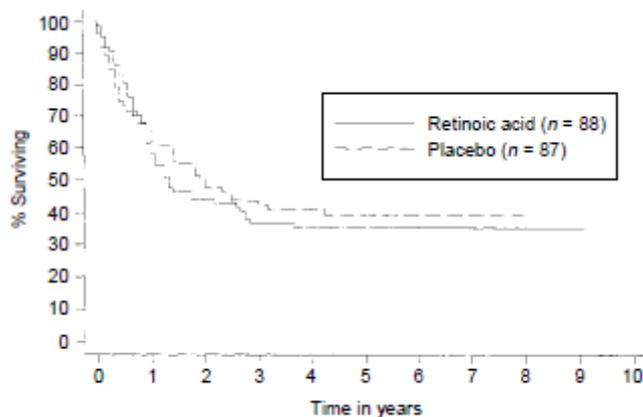


Figure 1 EFS by treatment for all patients

6) Yu AL, et al . Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Eng J Med 363:1324-1334, 2010

【目的】キメラ抗 GD2 抗体 ch14.18 、GM-CSF およびインターロイキン-2 の併用療法の進行神経芽腫に対する有効性を評価するために Children's Oncology Group (COG) によって行われた第Ⅲ相試験。ANBL0032 試験。

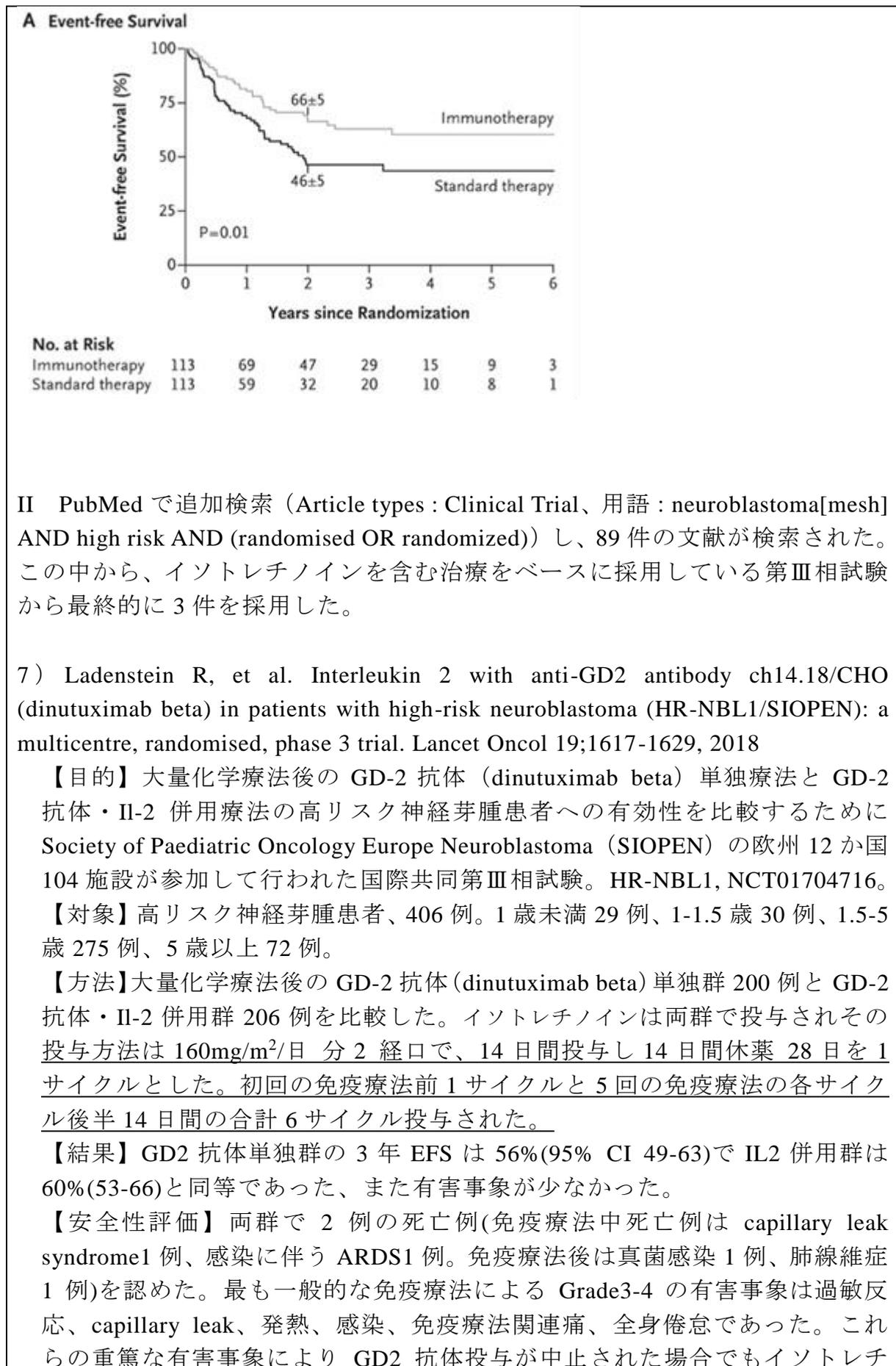
【対象】高リスク神経芽腫患者、226 例。18 ヶ月未満 8 例。

【方法】進行神経芽腫 (2001 - 2009 年) を対象として大量化学療法後のイソトレチノイン投与群 (標準治療群) とイソトレチノインにキメラ抗 GD2 抗体 ch14.18 、GM-CSF およびインターロイキン-2 の併用投与群 (免疫療法群) の無イベント生存率を比較した。

イソトレチノインの投与方法は標準治療群で 160mg/m²/日 分 2 経口投与で、14 日間投与し 14 日間休薬 28 日を 1 サイクルとして 6 サイクル投与された。免疫治療群では 28 日 1 サイクル (計 5 サイクル施行) の免疫療法コースの後半 14 日間にイソトレチノインを 160mg/m²/日 分 2 経口投与した。その後 1 サイクルの 13-cRA 単独治療を行い標準治療群と同等の投与回数、投与量としている。

【結果】免疫治療群 (113 例) で標準治療群 (113 例) に比べ 2 年 EFS が良好であった。(66±5% vs 46±5%, P=0.01)。

【安全性評価】免疫治療群では Grade3~5 の毒性として疼痛 (52%)、毛細血管漏出症候群 (23%)、過敏症 (25%) の毒性が認められた。標準治療群の毒性は既報と同様であったことからこれらの有害事象は免疫治療が原因と考えられた。イソトレチノインの有害事象に関しては言及されていない。



ノイン投与は継続されており、上記有害事象にイソトレチノインは関与していないと判断されていた。

8) Kreissman SG, et al. Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14;999-1008, 2013

【目的】大量化学療法後の移植に用いる自家末梢血幹細胞に腫瘍細胞の除去処理による予後改善効果を評価するための第Ⅲ相試験 (COG A3973)。

【対象】初発の高リスク神経芽腫患者、486例。18ヶ月未満64例、18か月以上422例。

【方法】大量化学療法後の移植に用いる自家末梢血幹細胞に腫瘍細胞の除去処理を行う群 (n=243) と行わない群 (n=243) のを比較した。両群においてイソトレチノインは 160mg/m²/日 分2 経口で、14日間投与し14日間休薬 28日を1サイクルとして6サイクルが大量化学療法後に投与された。

【結果】両群の生存率に有意差は認めなかった。

【安全性評価】イソトレチノイン療法中に Grade3 の高血圧が 4/192(2%)、Grade3-4 の血症が 2/94(2%)、Grade4 のクレアチニン上昇が 1/94(1%)、Grade3-4 の蛋白尿が 2/94(2%)に認められた。CCG-3891 試験でも自家移植後のイソトレチノイン群に同様の有害事象が報告されていたが、化学療法群には認めず大量化学療法および自家移植に起因すると評価されていた。

9) Berthold F, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 6;649-58, 2005

【目的】自家造血幹細胞移植併用大量化学療法による予後の改善効果を評価するための German Society of Paediatric Oncology and Hematology (GPOH) による第Ⅲ相試験、(NB97)。

【対象】高リスク神経芽腫患者、295例。1歳未満22例、1歳以上273例。イソトレチノイン投与例は39例。

【方法】寛解導入化学療法後の自家造血幹細胞移植併用大量化学療法群 (n=149) と維持化学療法群 (n=146) を比較する。本試験では2002年12月以降から両群の登録症例に13-cisRA内服が追加されるようになった(各々24例、15例)。地固め療法後にイソトレチノインは 160mg/m²/日 分2 経口で、14日間投与し14日間休薬 28日を1サイクルとして6サイクル投与された。

【結果】3年 EFS は大量化学療法群 47%(95% CI38-55)、維持化学療法群 31%(23-39)と有意に良好であった。

【安全性評価】イソトレチノイン療法の安全性評価は記載されていない。

III ClinicaTrial.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) に登録され、結果が得られている臨床試験 (Condition : “neuroblastoma”, Other terms: “isotretinoin”で検索) での

13-cRA の投与症例数を示す。			
試験登録 ID	試験名称 (実施期間)	Phase	13-cRA 内服例数
NCT01334515	Biological Therapy, Sargramostim, and Isotretinoin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma (2011-2013)	2	52
NCT01592045	ch14.18 Pharmacokinetic Study in High-risk Neuroblastoma (2012-2014)	1/2	28
NCT01041638	Monoclonal Antibody Ch14.18, Sargramostim, Aldesleukin, and Isotretinoin After Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Neuroblastoma (2009-2014)	3	105
NCT00499616	Combination Chemotherapy and Surgery With or Without Isotretinoin in Treating Young Patients With Neuroblastoma (2007-2014)	3	89 (試験登録 数 464)
NCT00026312	Isotretinoin With or Without Dinutuximab, Aldesleukin, and Sargramostim Following Stem Cell Transplant in Treating Patients With Neuroblastoma (2001-2012)	3	1449
NCT01175356	Induction Therapy Including 131 I-MIBG and Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma Undergoing Stem Cell Transplant, Radiation Therapy, and Maintenance Therapy With Isotretinoin (2010-2016)	NA	99
NCT00567567	Comparing Two Different Myeloablation Therapies in Treating Young Patients Who Are Undergoing a Stem Cell Transplant for High-Risk Neuroblastoma (2007-2015)	3	665
<p><日本における臨床試験等*> なし。</p>			

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

I 標準的使用状況を示すガイドラインの記載

1) 米国 National Cancer Institute (NCI): Neuroblastoma Treatment (PDQ®)

高リスク神経芽腫の治療

地固め後療法期

幹細胞移植 (SCT) 後の寛解期にある高リスク患者について、キメラ抗 GD₂ 抗体 ch14.18 (dinutuximab) を GM-CSF およびインターロイキン-2 と併用し、イソトレチノインとともに投与すると、EFS が改善することが示され

た。

COGの第III相試験では、SCT後に患者がイソトレチノインと組み合わせてGM-CSFおよびIL-2を併用するdinutuximabの投与 vs イソトレチノイン単独にランダムに割り付けられた。dinutuximabは米国食品医薬品局により承認されている。

イソトレチノインと免疫療法を併用する方（EFS、66%）が、標準のイソトレチノインによる維持療法（EFS、46%）よりも優れていた。結果として、SCT後の免疫療法はCOG試験において高リスク神経芽腫に対する標準治療と考えられている。

用法・用量

160mg/m²/day 分2 経口投与

14日間投与、14日間休薬の28日を1サイクルとして繰り返す

ガイドラインの根拠論文

参考文献の6、3、4

2) 米国 UpToDate

神経芽腫の治療及び予後

高リスク群 維持療法

治療の最後を締めくくるとは微小残存病変の除去である。イソトレチノインによる腫瘍細胞の分化誘導療法は維持療法の骨格となる。

dinutuximabとサイトカイン（GM-CSFおよびIL-2）の併用による免疫療法をイソトレチノインの分化誘導療法に加えた方が、イソトレチノイン単独療法より神経芽腫の再発予防効果に優れることがランダム化試験の結果で示された。

用法・用量

160mg/m²/day 分2 経口投与

14日間投与、14日間休薬の28日を1サイクルとして繰り返す

ガイドラインの根拠論文

参考文献の6、3、4

3) National Cancer Institute (NCI): Clinical trials. gov; NB2004 High Risk Trial Protocol for the Treatment of Children with High Risk Neuroblastoma

効能・効果

高リスク神経芽腫患者を対象として独国で実施された第III相試験。全例で維持療法としてイソトレチノイン内服が行われる。

用法・用量

イソトレチノイン: 自家造血幹細胞移植の30日後より開始する。イソトレチノイン160mg/m²分2 経口投与、14日間内服し、これを28日ごとに6コース繰り返す。その3か月後より、更に3コースイソトレチノインの投与を行う。

備考

欧米では神経芽腫をはじめとした小児悪性腫瘍患者は、ほぼ全例が臨床試験に入って治療を受ける状況であるため、第III相試験の標準アームとしてイソトレチノイン治療が含まれていることをもって、同薬剤が標準的に使用されている状況を示しているものとして、ここに記した。

4) 日本小児がん学会

小児がん 診療ガイドライン 2016年版

編者：日本小児血液・がん学会

金原出版株式会社 第6章 神経芽腫 p.240-241

CQ20：神経芽腫への分化誘導療法は有効か

進行性神経芽腫に対する骨髄破壊的大量化学療法後の非進行例へ、イソトレチノイン (13-cis retinoic acid: 13-cis RA) 投与の有効性が示唆されている、との記載が有る。推奨グレード (推奨度・エビデンスレベル) : 1A で投与が推奨されている。

ガイドラインの根拠論文

参考文献の 3)、4)

II 総説

1) Wager LM, et al. New Therapeutic Targets for the Treatment of High-Risk Neuroblastoma. J. Cell. Biochem. 107: 46-57, 2009

【概要】高リスク神経芽腫について、現在進行中の臨床試験や、新規薬剤についてまとめている。このなかでレチノイド製剤について述べている部分では CCG-3891 試験 (文献3)) が報告されて以降、高リスク神経芽腫に対する大量化学療法後のイソトレチノインの投与は標準治療となっていると述べている。その効果を得るためには適切な投与量と、適切な対象患者の選択が重要であると述べている。また今後の方針としてイソトレチノインの認容性の高さから、他剤 (anti-GD2 antibody や histone deacetylase inhibitor SAHA) との併用での臨床試験が行われており、また Fenretinide など、より効果が期待できるレチノイド製剤の開発が進行していることが述べられている。

2) Maris JM, et al. Neuroblastoma. Lancet 369: 2106-20, 2007

【概要】神経芽腫についてまとめられたレビュー。レチノイド製剤について多くは述べられていないが、イソトレチノインは毒性の低い効果の期待できる治療であり高リスク神経芽腫の治療に重要であると述べられている。

3) Reynolds CP, et al. Differentiating Agents in Pediatric Malignancies: Retinoids in Neuroblastoma. Curr Oncol Rep 2: 511-8, 2000

【概要】高リスク神経芽腫に対するレチノイド製剤の効果についてまとめた文献。イソトレチノインに関しても詳細に述べられている。基礎実験や臨床試験の結果から用量設定、High-Dose Pulse 13-cRA の有効性、ATRA との効果の比較、第Ⅲ相試験 CCG-3891 について述べられている。毒性については皮膚の問題が最も多く大部分の患者に認められるが、Grade3 以上は 2%のみであり多くはない。皮膚障害を最小限にするために直射日光を避け、口唇にビタミン E を塗り、保湿剤を使用することを指示療法として勧めている。イソトレチノインはランダム化比較試験で微小残存病変に対する有効性が示されたが、イソトレチノインに反応しない患者は多い。大量化学療法後にイソトレチノインが有効であったことを考えれば、理論的には大量化学療法後に何らかの治療を追加すれば効果が得られる可能性がある。そのうちの 1

つとしてモノクローナル抗体を用いるものがある。また別のアプローチとして細胞障害性のレチノイン製剤である Fenretinide があり、基礎実験では 13-cRA 抵抗性の神経芽腫細胞に対しても効果が得られている。これらのアプローチでより高い EFS が得られるか評価するランダム化比較試験が必要である。

4) Peinemann F, et al. Retinoic acid postconsolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients treated with autologous haematopoietic stemcell transplantation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8.

【概要】 CCG-3891 試験の結果を引用している。大量化学療法を受けた患者におけるイソトレチノインの割り付けの結果のみを評価（イソトレチノイン内服群 50 例、非内服群 48 例）しているため、両群の予後に有意差はなかった。症例数が限られるため、パワー不足の可能性があると考察されている。

III 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Nelson Textbook of Pediatrics, 20th edition

編者：Kliegman RM, Stanton BF, St Geme III JW, Schor NF

Saunders p.2464 Neuroblastoma

【概要】高リスク神経芽腫に対する標準治療、すなわち寛解導入化学療法後の大量化学療法と自家移植後の治療として、イソトレチノインによる治療により、生存率がさらに改善することが記載されている。

2) Principles and Practice of Pediatric Oncology 7th Edition

編者：Pizzo, Philip A.; Poplack, David G

2016 Lippincott Williams & Wilkins

P248-254, P293-294 Section 3: Principles of Multimodal Therapy, Chapter 10: General Principles of Chemotherapy.

【概要】一般的に用いられる薬剤の項 (Table 10.3) において、神経芽腫の微小残存病変への効果を有する薬剤としてイソトレチノインが記載されている (用法は 160mg/m²/日 分 2 経口投与で、14 日間投与し 14 日間休薬)。

P789-790 Section 4: Management of Common Cancers of Childhood, Chapter 30: Neuroblastoma

初発の高リスク神経芽腫の治療に関して前述の 2 つの臨床試験 (CCG-3891、ANBL0032) の結果を引用し、イソトレチノインの有用性を述べている。

3) Neuroblastoma (Pediatric Oncology)

編者：Nai-Kong V. Cheung, Susan L. Cohn

Springer

p243-256 Differentiation and Retinoids :

p249-250 13-cis-retinoic acid :

【概要】 CCG の 28 例の治療抵抗性の神経芽腫を対象とし 100mg/m²/day の 13-cRA を投与した第 II 相試験では 2 例に効果がみられ、その主な毒性は皮膚乾燥、口腔粘膜乾燥、口唇炎、口唇の亀裂、結膜炎、高トリグリセリド血症であった。

神経芽腫に対してイソトレチノインの効果を得るためには 5~10μM の薬剤濃度が必要である。骨髄移植後の患者における第 I 相試験では MTD は

160mg/m²/day で dose limiting toxicity は高カルシウム血症であった。血清中のピーク値は 7.4±3μM で、トラフ値は 4.0±2.8μM であった。

イソトレチノインと ALL-trans retinoic acid (ATRA) との直接の比較はなされていないが、臨床的に得られる薬剤濃度では神経芽腫の cell line に対する形態学的な分化や成長停止効果においてはイソトレチノインが ATRA よりも優れており、また MYCN 遺伝子の発現を抑える効果もみられる。イソトレチノインは Retinoic acid 受容体に対する結合力は劣るが、腫瘍細胞内では高い濃度を得られるようである。

イソトレチノインの高リスク神経芽腫患者におけるランダム化 phase III 試験が行われており、CCG-3891 で (160mg/m²/day 分 2、2 週間投与し 2 週間休薬を 6 サイクル) 化学療法後に生存腫瘍のみられない症例に対し効果があったことが述べられている。

その一方で 1989 年に始まった European NB Study Group (ENSG) の大量化学療法後に寛解を得た進行神経芽腫に対するイソトレチノイン (0.75mg/kg/day 4 年間または再発するまで継続) のランダム化比較試験ではイソトレチノインの効果はみられなかった。

これらの結果から抗腫瘍薬としてイソトレチノインを用いる場合には十分な血中濃度が必要であることが示された。

4) Evidence-Based Pediatric Oncology second edition

編者： Pinkerton R, Shankar AG, Matthay K

Blackwell Publishing

p93-114 Neuroblastoma

p97-98 Minimal residual disease

【概要】大量化学療法を行い CR となった患者でも再発がみられることは、大量化学療法でも消すことが出来ない微小残存病変の存在を示唆する。イソトレチノインが大量化学療法後の患者において EFS を改善したと CCG-3891 のデータをもとに述べている。

また ENSG からの報告をもとに低用量では効果が得られないと述べている。また CCG と ENSG の結果の違いの原因として考えられるものとしてイソトレチノイン投与開始時期が ENSG では遅いことが挙げられている。

COG は現在イソトレチノインの投与開始時期をより早めている。更に微小残存病変を少なくするために European HR-ESIOP trial と COG trial ではイソトレチノインに anti-GD2 抗体を大量化学療法後にランダム化して併用する試験を行っている。

5) 新臨床腫瘍学 改訂第 4 版

編者：日本臨床腫瘍学会

南江堂 p.515-516 神経芽腫

【概要】COG trial の報告を引用し、維持療法におけるイソトレチノイン、抗 GD2 抗体、IL-2、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の併用が有意に予後を改善させたこと、我が国では未承認であることが記載されている。

(3) 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) 本剤は欧米で重度治療抵抗性の結節性ざ瘡の適応症で製造・販売されている内服薬であるため、我が国でも高リスク神経芽腫に対して個人輸入による使用が行われているが、その使用実態と日本人における有効性・安全性データを示した大規模な報告はなく、症例（シリーズ）報告にとどまる。

2) 上述の Pubmed における検索式（Article types : Clinical Trial、用語 : neuroblastoma[Mesh] AND (13-cis-retinoic acid OR isotretinoin)）で検索された 28 件の文献の内、本邦における報告として 1 件を採用した。

①Mugishima H, et al. Autologous bone marrow transplantation in children with advanced neuroblastoma. *Cancer*. 74; 972-7, 1994.

→日本大学において、進行神経芽腫に対して自家末梢血幹細胞移植併用大量化学療法を含めた集学的治療を行った 22 例の内 13 例がイソトレチノイン内服を行った（Accutane, Roche, USA, 100mg/m² 経口 2 年間）。

医中誌で 2019 年 1 月時点でのシステマティックな文献検索を行った結果（用語 : 神経芽腫 AND イソトレチノイン）、18 件の報告が検索された。この中から、症例が重複している 3 件、総説の 1 件、非臨床試験であった 3 件を除き、最終的に 11 件の症例（シリーズ）報告を採用した。

②大原信一郎ら．中枢神経再発後、長期生存している Stage 4 神経芽腫の 1 例．*小児がん* 48 巻 1 号: 17-22, 2011.

→福島県立医科大学において、初発時の治療で、自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法後にイソトレチノインを使用（120mg/m²/day、14 日間投与、14 日間休薬し、28 日を 1 サイクルとして 6 コース繰り返す）。

③山下達也ら．再発又は治療抵抗性進行神経芽腫に対する 13-cis retinoic acid の意義．*小児がん* 47 巻: 245, 2011 第 26 回小児がん学会報告

→兵庫県立こども病院において、2002 年 4 月～2010 年 1 月の間に 7 例の治療抵抗性である grade 3 及び grade 4 の進行神経芽腫に対してイソトレチノインを投与した（160mg/m²/day 経口投与、14 日間投与し 14 日間休薬、28 日を 1 サイクルとして 6 コース繰り返す）。7 例中 6 例で無増悪生存、4 例で grade 3 以上の高カルシウム血症を認めた。

④中村こずえら．MYCN 高増幅の神経芽腫病期 4S の長期生存例．*小児がん* 46 巻 3 号: 331-326, 2009.

→帝京大学において stage 4S の 3 か月女児に 2 回目の自家末梢血幹細胞移植後に 13-cRA を 6 ヶ月行った。

⑤青木良則ら．最近当科で経験した 1 歳以上の神経芽腫 stage 4 の 10 例．小児がん 46 巻 2 号: 184-189, 2009.

→東京大学において 2003 年以降に治療を行った stage 4 の神経芽腫 10 例についての報告。大量化学療法、放射線治療後にイソトレチノインが半年間行われたことが、記載されている。

⑥Mugishima H, et al. Hypercalcemia induced by 13 cis-retinoic acid in patients with neuroblastoma. *Pediatr Int.* 50; 235-7, 2008.

→日本大学板橋病院の 2 症例についての報告。7 歳の stage III 神経芽腫に対してイソトレチノインを 400mg/m²/日を 1 回、40mg/m²/日を 7 日連続投与したところ、高カルシウム血症が出現。3 歳の stage 4 神経芽腫に対してイソトレチノインを 130mg/m²/日 14 日投与、14 日休薬を 6 回繰り返した後、無症候性の高カルシウム血症を認めた。

⑦田中洋充ら．13-cis-retinoic acid 投与で経過観察中の神経芽腫 stage IVA の 1 例．日本小児科学会雑誌 109 巻 7 号: 856, 2005

→国立札幌病院からの stage IV A の症例報告。

⑧朴永東ら．進行神経芽腫に対する double megatherapy の経験．小児がん 40 巻 2 号 ; 177-181, 2003

→奈良県立医科大学における stage IV の進行神経芽腫 4 症例についての報告。2 症例に対して幹細胞移植後にイソトレチノイン (40mg を 2 週間投与、2 週間休薬で 6 回又は 9 回繰り返す) を投与し、3 年間無再発生存中。

⑨奈良千春ら．13-cis-retinoic acid 投与で経過観察中の生後 3 か月発症右副腎原発神経芽腫 stage IVA の 1 例．小児がん 38 巻 3 号: 482, 2001

→東邦大学からの stage IV A の症例報告。

⑩木本裕朗ら．神経芽腫患者における 13-cis-retinoic acid の TDM. *TDM 研究* 18 巻 2 号: 201-202, 2001

→山口大学における進行性神経芽腫 1 症例の報告。イソトレチノイン (70mg/m² を 14 日間投与した。投与期間中に認められた副作用は dry skin 等の軽微なものであった。

⑪力石健ら．末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 後、13-cis-retinoic acid (RA) を投与した進行神経芽腫の 2 例．日本小児科学会雑誌 104 巻 10 号: 1058, 2000

→東北大学からの stage IV a の症例報告。

⑫Inamo Y, et al. A case of growth failure caused by 13-CIS-retinoic acid

administration after bone marrow transplantation for neuroblastoma. *Endocr J*;46;Suppl: S113-5, 1999

→日本大学からの報告. 自家骨髄移植後に 8 歳時よりイソトレチノイン (40mg/day) を内服した神経芽腫 stage IV の女兒. 成長障害について報告。

医中誌で追加検索 (用語: 高リスク神経芽腫) し、61 件の文献が検索された。この中から、イソトレチノインを含む治療をベースに採用している症例シリーズ報告から最終的に 1 件を採用した。

⑬山崎夏維ら. 当院における高リスク神経芽腫の後方視的検討: 骨髄非破壊的前処置による臍帯血移植の試み. *日本小児血液・がん学会雑誌*第 53 巻 1 号: 1-7, 2016

→大阪市立総合医療センターからの報告. 同種臍帯血移植を含む幹細胞移植併用大量化学療法を終えた 13 例の内 9 例にイソトレチノインの内服 (参考文献 3 の用法: 160mg/m²/日 分 2 経口投与で、14 日間投与し 14 日間休薬 28 日を 1 サイクルとして 6 サイクル) が投与された。

3) 現在、日本医療研究開発機構研究費 (革新的がん医療実用化研究事業) にて医師主導治験「高リスク神経芽腫に対する dinutuximab、interleukin-2、G-CSF 併用療法の第 II b 相試験」(UMIN000023009) が実施されている。本治験の米国レジメン群においては COG ANBL0032 第 III 相試験 (文献 6) の免疫治療群と同様な用法用量でイソトレチノインが投与されている。またイソトレチノインの体内薬物動態も検索中である。本治験により ICH-GCP 設定での本邦小児におけるイソトレチノインの安全性および体内薬物動態の評価が可能となる。

(4) 上記の (1) から (3) 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) 寛解導入化学療法・自家造血幹細胞移植併用大量化学療法等の集学的治療終了後の維持療法におけるイソトレチノイン投与が高リスク神経芽腫の予後を有意に改善することが、米国での第 III 相試験 CCG-3891 (文献 3) の結果明らかになって以降、米国ではもちろんのこと、ヨーロッパにおいても標準治療として位置付けられているのが現状である。

<要望用法・用量について>

1) 米国での CCG-3891 試験 (文献 3) (160mg/m²/day 分 2 で 2 週間投与し 2 週間休薬を 6 サイクル) ではイソトレチノインが高リスク神経芽腫の生存率向上に寄与したのに対し、1989 年に始まった European NB Study Group (ENSG) の大量化学療法後に寛解を得た進行神経芽腫に対してより低用量でのイソトレチノイン (0.75mg/kg/day 4 年間又は再発するまで継続) のランダム化比較試

験（文献 5）を行ったが効果はみられなかった。これらの結果から抗腫瘍薬として用いる場合には十分な血中濃度が必要であることが示され、CCG-3891 の原法が標準的用法・用量として位置付けられている。本邦においても本薬剤の神経芽腫への抗腫瘍効果が知られるようになった当初は様々な用法・用量が実施されていたが、CCG-3891 試験の結果が報告されて以降は、この用法・用量が一般的に採用されて現在に至っている。

<臨床的位置づけについて>

1) 本邦では高リスク神経芽腫に現在化学療法、放射線療法、手術療法、大量化学療法などの集学的治療を実施しているが、長期生存が 40%に達しない予後不良の状態から改善していない。欧米のガイドライン、総説及び教科書では CCG-3981 臨床試験結果（文献 3）等に基づいて、大量化学療法後の維持療法としてイソトレチノインが標準治療に位置づけられており、低い毒性で、生存率の改善が証明されている本薬剤の大量化学療法後の維持療法での導入は、我が国の神経芽腫患者の予後を改善することは疑いない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 前述した医師主導治験が実施中であり更に追加実施すべき試験は現在無い。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 1) Villablanca JG., et al. Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. J Clin Oncol 13:894-901, 1995
- 2) Khan AA., et al. Pharmacokinetic studies of 13-cis-retinoic acid in pediatric patients with neuroblastoma following bone marrow transplantation. Cancer Chemother Pharmacol 39:34-41, 1996
- 3) Matthay KK., et al . Treatmant of High-Risk Neuroblastoma with Intensive Chemotherapy, Radiotherapy, Autologous Bone Marrow Transplantation, and 13-cis-Retinoic Acid. N Engl J Med 341:1165-1173, 1999
- 4) Matthay KK, et al . Long-Term Results for Children with High-Risk Neuroblastoma Treated on a Randomized Trial of Myeloablative Therapy Followed by 13-cis-Retinoic Acid: A Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol 27:1007-1013, 2009
- 5) Kohler A, et al . A randomized Trial of 13-Cis Retinoic Acid in Children with

Advanced Neuroblastoma after High-Dose Therapy. *Br J Cancer* 83:1124-1127, 2000

- 6) Yu, A. L., et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 363: 1324-1334, 2010
- 7) Ladenstein R, et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19;1617-1629, 2018
- 8) Kreissman SG, et al. Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14;999-1008, 2013
- 9) Berthold F, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 6;649-58, 2005