

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	アルフレッサ ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-197
	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 40 mg トポテシン点滴静注 100 mg
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☐ 未承認薬 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 ☐ あり ☐ なし
		☒ 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。)	再発・難治性神経芽腫
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	テモゾロミドとの併用にて 50 mg/m ² を day1-5 に点滴静注、21 日毎。 テモゾロミド 100 mg/m ² /日 day1～5
	備 考	(特記事項等) イリノテカン塩酸塩水和物は神経芽腫を含む小児悪性固形腫瘍に対して、下記の用法・用量で適応を取得している。 イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、20 mg/m ² を 5 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2 回繰り返し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。

		本要望では、神経芽腫に対してイリノテカン塩酸塩 50 mg/m² を day 1-5 に点滴静注、21 日毎の適応追加を要望する。なお、本開発要望は、再発・難治性神経芽腫を対象としたイリノテカン塩酸塩との併用におけるテモゾロミドの開発要望（IV-137）でのイリノテカン塩酸塩の用法・用量の追加に関する要望である。
		☒ 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 50 人 <推定方法> 2022 年の神経芽腫の登録症例数（日本小児血液・がん学会疾患登録）^{企業-1)} は 88 例とされている。海外のガイドライン^{企業-2)} では、小児の半数は高リスク神経芽腫患者であり、最大 60% が再発すると記載されていることを参考にすると、対象患者数は約 50 人と推定される。
現在の国内の開発状況		☐現在開発中 { ☐治験実施中 ☐承認審査中 } ☒現在開発していない { ☐承認済み ☐国内開発中止 ☒国内開発なし } （特記事項等）
企業としての開発の意思		☐あり ☒なし （開発が困難とする場合、その特段の理由） 今回要望された再発・難治性神経芽腫に対してイリノテカン・テモゾロミド併用療法はバックボーン療法に位置付けられており、海外ガイドライン^{企業-2)} -4) では、再発・難治性神経芽腫に対する化学療法として記載されている。 また、本剤は既に再審査を終了しており、再発・難治性神経芽腫を含む様々な癌腫における安全性、有効性が確認されている。 このように国内外において一定の評価が得られていると考えられる本剤については、公知申請が妥当と考える。

「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、分類した根拠について記載する。)	1. 適応疾病の重篤性 ☒ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） ☐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 ☐ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） Garaventa ら^{企業-3)}の進行または再発性神経芽腫の小児を対象としたコホート研究の報告によると、これらの患者の予後は不良で、生存期間の中央値は1年未満であり、再発後10年以上生存する小児は10%未満である。 2. 医療上の有用性 ☐ア 既存の療法が国内にない ☐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 ☒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 ☐エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） ・欧米等6か国では未承認ではあるものの、海外の診療ガイドライン^{企業-2)}、⁴⁾にて、本剤とテモゾロミドとの併用療法は再発・難治性神経芽腫に対する治療選択肢の一つとして記載されている。 ・日本国内の使用実績では本剤とテモゾロミド併用療法で有効症例が認められている。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州						
	〔欧米等6か国での承認内容〕						
	<table border="1"> <tr> <th colspan="3">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th> </tr> </table>			欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）			
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）						
<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">米国</td> <td data-bbox="507 1883 762 1973">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1883 1396 1973">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1973 762 2020">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1973 1396 2020"></td> </tr> </table>	米国	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果			
米国		販売名（企業名）	承認なし				
	効能・効果						

		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			
欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてののみ、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。）	☒ 米国 ☒ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州 〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	ガイドライン名	National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment. 企業-4 (Date of last modified, 2024.11.12)
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	再発・難治性高リスク神経芽腫
		用法・用量	記載なし

		(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	• Bagatell R, et al. 2011. 要望-5) • Moreno L, et al. 2024. 要望-10)
		備考	
	英国	ガイドライン名	Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma ver.3.0 2017 企業-2)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発・難治性神経芽腫 一般的に、テモゾロミドは毒性が最も低く、経口投与が可能なレジメンである（中心静脈カテーテルの必要性がなくなる可能性がある）。テモゾロミドは、20%の客観的奏効率（CR と PR）を示し、40%の患者で病勢が安定することが実証されている。他のレジメンはいずれもランダム化試験で優れていることが証明されていないため、期待される利点と毒性に基づいて患者の医師が選択する必要がある。患者は、テモゾロミド、<u>イリノテカン</u>-テモゾロミド、トポテカン-テモゾロミド、トポテカン-シクロホスファミドなどの他の化学療法をベースとしたレジメンを選択できる。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	更新なし
		ガイドラインの根拠論文	更新なし
		備考	
	独国	ガイドライン名	不明
		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	不明
		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	要望書に補足事項なし
		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	不明
		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>

公表論文は PubMed 及び医中誌で検索した。PubMed 及び医中誌での検索は下記の検索式を用いて 2024 年 12 月 20 日に検索した。

・ PubMed 検索式

("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan "[All Fields]) AND

("temozolomide"[Supplementary Concept] OR "temozolomide"[All Fields]) AND

("neuroblastoma"[MeSH Terms] OR "neuroblastoma"[All Fields])

・ 医中誌検索式

(Irinotecan/TH or イリノテカン/AL) and (Temozolomide/TH or テモゾロミド/AL) and (神経芽腫/TH or 神経芽腫/AL)

PubMed より 56 の文献が、医中誌より 22 の文献が検索された。

再発・難治性神経芽腫に対するイリノテカン（以下、IRI）とテモゾロミド（以下、TMZ）の併用療法（以下、IRI/TMZ 併用療法）はバックボーン治療レジメンとして位置付けられてきたこともあり、PubMed 検索では、この併用療法に他の分子標的薬等を加えて治療効果を確認する論文も多く抽出された。しかし、今回の企業見解に関しては、再発・難治性神経芽腫に対する IRI/TMZ 併用療法の有効性・安全性に関する検討となることから、その他の IRI/TMZ 併用療法に併用された分子標的薬等に関する論文は選定しなかった。また、要望された用法・用量を考慮して、IRI の用量が 50 mg/m² 未満の論文はガイドラインの根拠論文を除いて選定しなかった。その結果、最終的には PubMed で検索された 4 報と医中誌で検索された 2 報を引用した。

<海外における臨床試験等>

1) Kushner BH, et al. 2006.^{要望-4)} (英国 CCLG ガイドライン：引用文献番号 14)

試験の種類： IRI/TMZ 併用レジメンの有効性及び安全性を検討する臨床試験

対 象： 再発・難治性高リスク神経芽腫患者

用法・用量： IRI は第 1～5 日に 50 mg/m²/日を 1 時間点滴静注投与する。TMZ は第 1～5 日に 150 mg/m²/日を 1 日 1 回経口投与する。1 コース（21～28 日間）

例 数： 登録例 49 例（投与：1～15 コース（中央値 5 コース））

年 齢： 2.3～25.9 歳（中央値 5.5 歳）

有効性評価： 奏効の評価が可能な難治性患者 19 例のうち、2 例の完全奏効（CR）と 7 例の腫瘍縮小を含む 9 例が病勢の退縮を示した。進行性患者 17 例のうち、1 例の部分奏効（PR）と 2 例の腫瘍縮小を含む 3 例において病勢の退縮が認められた。

安全性評価： 全 49 例で安全性評価が可能であった。グレード 3 の肝酵素の上昇が 1 例に認められた。その他、グレード 1～2 の悪心/嘔吐、グレード 2 又は 3 の下痢、骨髄抑制が認められたが、いずれも管理可能であり臨床的に重要ではなかった。感染症は、3 例に細菌感染症、1 例にサイトメガロウイルス感染症が見られた。2～10 コース（中央値 3.5 コース）後のフィトヘマグルチニンに対するリンパ球反応は、非免疫抑制化学療法後に初めて治療された 10 例中 10 例で正常であり、高用量アルキル化剤投与後 2 ヶ月未満に初めて治療された患者 7 例中 5 例で正常化した。

総 合 評 価： このレジメンは神経芽腫に対する抗腫瘍効果があり、重要な臓器の機能を障害することなく、免疫抑制作用も少なく、骨髄機能が低下した患者においても実行可能で、患者の良好な QOL（生活の質）を可能にすると考えられた。

2) Wagner LM, et al. 2009.^{要望-8)}（英国 CCLG ガイドライン：引用文献番号 18）

試験の種類： IRI/TMZ 併用レジメンの最大耐量（MTD）を決定する第 I 相試験

対 象： 再発・難治性高リスク神経芽腫患者

例 数： 登録：16 例、有効性及び安全性解析対象：14 例

年 齢： 3～22 歳（中央値 7 歳）

用法・用量： IRI は第 1～5 日と第 8～12 日に 30 mg/m²/日、60 mg/m²/日の 2 つのレベルで経口投与した（1 コース 21 日）。下痢の発現を減らす目的のためにセフィキシムを併用した。TMZ は開始用量 100 mg/m²/日を第 1～5 日に IRI の少なくとも 1 時間前に 1 日 1 回投与したが、最初の 2 例で用量制限毒性（DLT）が観察されたため 75 mg/m²/日に減量して投与した。

有効性評価： 1 例で CR（IRI 30 mg/m²/日、TMZ 75 mg/m²/日）で奏効期間は 6 コースだった。5 例で不変（以下、SD）（持続期間 3～22 コース（中央値 7 コース））であった。

治療を開始した 15 例における無増悪生存期間（PFS）の中央値は 4.2 ヶ月（95% CI 1.5～4.9 ヶ月）であった。

安全性評価： IRI 30 mg/m²/日、TMZ 100 mg/m²/日（レベル 1）で血液学的な DLT が 5 例中 2 例で観察されたため、IRI 30 mg/m²/日、TMZ 75 mg/m²/日（レベル 1a）で試験が行われた。グレード 4 の好中球減少症と血小板減少症は合わせて 5/75 コース（7%）で観察された。IRI を増量した IRI 60 mg/m²/日、TMZ 75 mg/m²/日（レベル 2）で 1 例に DLT のグレード 3

の下痢が発現し、別の1例に発現日がDLT評価期間でなかったためDLTと評価されなかったグレード3の脱水が発現した。レベル2の2/6例でグレード3の下痢が発現し、他の症例でも強い消化器毒性が発現したこと及び60 mg/m²/日以上 of IRIを投与した場合、予防的にセフィキシムを投与しても強い消化器毒性が出ることが報告されていたためIRIの増量は検討せずレベル2を最大耐量（MTD）とした。経口のIRI/TMZ併用療法は、グレード3の嘔吐の発現、及びMTDであるレベル2でグレード4の毒性発現が見られなかった。また3例に感染が発現したが好中球減少症を伴わず、毒性に伴う入院の報告もなかった。

総合評価： この全経口療法は、多くの前治療を受けた難治性神経芽腫の小児患者において実行可能で忍容性も良好であった。推奨される投与量は、セフィキシムと併用する場合、TMZ 75 mg/m²/日とIRI 60 mg/m²/日である。

3) Bagatell R, et al. 2011.^{要望-5)} (英国 CCLG ガイドライン：引用文献番号 20、日本小児がん診療ガイドライン (CQ18)：引用文献番号 6)

試験の種類： 再発・難治性神経芽腫に対する IRI/TMZ 併用レジメンの有効性及び安全性を評価する第II相試験

対象： MRI 又は CT で測定可能な病変を有する、又は骨髄検査又は ¹²³I-メタヨードベンジルグアニジン (MIBG) スキャンで評価可能な病変を有する再発・難治性神経芽腫

用法・用量： IRI は 10 mg/m²/日を週 5 回、2 週間点滴静注投与する。TMZ 100 mg/m²/日を IRI の投与少なくとも 1 時間前に第 1～5 日に 1 日 1 回経口投与する。1 コース 21 日間とする。

例数： 登録：59 例、有効性評価及び安全性評価対象：55 例

年齢： 0.2～14.3 歳（中央値 3.6 歳）

有効性評価： 客観的腫瘍縮小効果は 8 例（15%）に認め、CR 4 例、PR 4 例、SD は 29 例に認めた。2 年無イベント生存率（EFS）及び全生存率（OS）は 13±9%及び 30±10%であった。

測定可能病変を持つ群よりも骨髄検査又は MIBG スキャンでのみ神経芽腫病変を認める群の方が客観的腫瘍縮小効果を認める割合が高かった（3/28 例対 5/27 例）。

安全性評価： グレード 3～4 の有害事象は好中球減少症（19 例：35%）、血小板減少症（7 例：13%）、貧血（8 例：15%）、発熱/感染（12 例：22%）、疼痛（4 例：7.3%）、食欲不振/悪心/嘔吐（6 例：11%）、下痢（3 例：5.5%）、低カリウム血症（5 例：9.1%）であった。グレード 3 又は 4 の下痢を経験した患者は 6%未満であり、好中球減少を伴う感染は 10%以下であった。

総合評価： IRI/TMZ 併用療法は再発・難治性神経芽腫に対して安全に施行できるレジメンである。骨髄検査又は MIBG スキャンでのみ神経芽腫病変を認める症例に効果が期待でき、一方 CT/MRI により評価可能な病変を有する症例における奏効率は低かったが、何れの患者群においても本併用療法は臨床的有用性をもたらすと考えられた。

4) Corbacioglu S, et al. 2024.^{企業-5)}【ICH-GCP 準拠】

試験の種類： IRI-TMZ 併用療法とダサチニブ-ラパマイシン-IRI-TMZ 併用療法を比較した非盲検、ランダム化第Ⅱ相試験

対象： 再発・難治性高リスク神経芽腫

用法・用量： RIST 群：ラパマイシン（1 日目に 3 mg/m²、2～4 日目に 1 mg/m²）とダサチニブ（1 日 2 mg/kg、1 日最大 140 mg）を 4 日間経口投与し、その後 3 日間休薬した後、静脈内 IRI（50 mg/m²/日）と経口 TMZ（150 mg/m²/日）を 5 日間投与し、2 日間休薬した。5 日目にラパマイシンの血清濃度を測定し、3 ng/mL から 10 ng/mL の間で連続コースで調整した。1 コース（8 週間）を 4 サイクル実施した。

フェーズ 2 では、ラパマイシン-ダサチニブを 2 コース投与し、その IRI-TMZ を 1 コース 12 週間投与した。

対照群：IRI-TMZ 療法は、静脈内 IRI（1 日 50 mg/m²）と経口 TMZ（1 日 150 mg/m²）を 5 日間投与し、その後 2 日間休薬した。1 コース（8 週間）を 4 サイクル実施した。

フェーズ 2 では 1 コース（12 週間）からなる 4 サイクル実施した。

例数： 登録例 129 例（RIST 群：63 例、対照群：66 例）
データカットオフ時点（RIST 群：61 例、対照群：63 例）を報告対象とした。

年齢： 対照群：IQR 3.8～7.5 歳（中央値 5.3 歳）、
RIST 群 IQR 3.7～8.6 歳（中央値 5.6 歳）

有効性評価： 無増悪生存期間の中央値は、RIST 群で 11 カ月（95% CI 7～17 カ月）、対照群で 5 カ月（95% CI 2～8 カ月）であった。

RIST 群の奏効率（SD 以上）は、フェーズ 1 後に 75%（46/61 例）、フェーズ 2 後に 61%（37/61 例）であった。

安全性評価： いずれかの群で 25%以上で認められたグレード 3 以上の有害事象は、好中球減少症（RIST 群 54/67 例 [81%] vs 対照群 49/60 例 [82%]）、血小板減少症（45 例[67%] vs 41 例 [68%]）、および貧血（39 例 [58%] vs 38 例[63%]）であった。9 件の重篤な治療関連有害事象が報告された（対照群 5 例、RIST 群 4 例）。治療関連死亡は対照群では発生せず、RIST 群では 1 例（多臓器不全）であった。

総合評価： IRI と TMZ にラパマイシンとダサチニブを追加することで、MYCN 増

幅再発性又は難治性神経芽腫の患者に、長期無増悪生存率と全生存率を改善できることが初めて示された。RIST は、最も脆弱な神経芽腫の患者にとっても潜在的な治療オプションになり得ることが示唆された。

<日本における臨床試験等※>

1) 大戸佑二, 他. 2008.^{企業-6)}

試験の種類: IRI/TMZ 併用療法を受けた再発性神経芽腫の症例報告

対 象: 再発性神経芽腫

用法・用量: IRI 50mg/m² 静注及び TMZ 150mg/m² 内服を 5 日間実施した。
5 日間投与を 1 クールとし、休薬期間をおき約 1 ヶ月周期で合計 6 クール行った。

例 数: 1 例

年 齢: 8 歳

有効性評価: MIBG 画像では著明な改善がみられ治療前に見られていた多発骨転移の消失が確認できた。

安全性評価: 下痢 (グレード 2)、遷延性の骨髄抑制 (グレード 2-3)、肝機能低下 (グレード 1) が出現した。また、血液学的副作用としては好中球減少 (グレード 3)、血小板減少 (グレード 2) がみられた。2 クール目以降は治療開始から 1 週間ほどで外泊が可能となり、患児の QOL を保つことができた。

総 合 評 価: IRI/TMZ 療法は造血幹細胞移植後の神経芽腫再発例などに対して新たな治療選択 1 つとなりうると思われる。

2) 中村こずえ, 他. 2012.^{企業-7)}

試験の種類: IRI/TMZ 併用療法を受けた再発性神経芽腫の症例報告

対 象: 再発性神経芽腫

用法・用量: 36Gy の全脳照射を行った後、IRI (50~125 mg/m²) 点滴静注と TMZ カプセル又は点滴静注 (150 mg/m²) を 5 日間投与した。計 25 クールを実施した。

例 数: 1 例

年 齢: 再発は 4 歳 8 ヶ月 (診断時 3 歳 3 ヶ月)

有効性評価: 患者は再発 2 年 5 ヶ月後に中枢神経腫瘍の増悪で亡くなったが、死亡 1 ヶ月半前まで小学校に通学可能であった静注

安全性評価: IRI/TMZ 併用療法の副作用としては、血液毒性 (グレード 4)、嘔吐 (グレード 2)、下痢 (グレード 1)、AST/ALT 上昇 (グレード 1)、発熱性好中球減少症 (グレード 3) が発現した。

総 合 評 価: 全脳照射と併用した IRI/TMZ 併用療法は一過性ではあるが腫瘍縮小効果あり、比較的副作用が少なく患児の QOL を損なわずに施行可能で

あった。中枢神経転移などの難治性神経芽腫の緩和的化学療法で考慮してよい治療と考えられた。

※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

1) Morgenstern DA, et al. 2013. 企業-8)

再発・難治性神経芽腫に対する化学療法レジメンは、通常、カンプトテシン系薬剤であるトポテカンや IRI とシクロホスファミドや TMZ 等の薬剤との併用療法が中心であり、客観的奏効率が得られるが、長期生存率は低い。

2) Herd F, et al. 2019. 企業-9)

再発性神経芽腫に対して IRI/TMZ 併用療法に加え、IRI/TMZ 併用療法にテムシロリムスやジヌツキシマブ（以下、DIN）との併用の有効性が紹介されている。

(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>

要望書に補足事項なし

<日本における教科書等>

要望書に補足事項なし

(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) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment. (米国) 企業-4)

再発・難治性高リスク神経芽腫の治療法として以下のものがある。

1. 化学療法と免疫療法の併用 (TMZ・IRI・DIN 治療) [エビデンスレベル：C3]
2. ¹³¹I-MIBG. (¹³¹I-MIBG 単独、他の治療法との併用、またはその後の幹細胞レスキュー) [エビデンスレベル：C1]
3. ALK 阻害剤、WEE1 阻害剤、ベバシズマブ (IRI 及び TMZ と併用) などの新しい治療法 [エビデンスレベル：C2]
4. 化学療法
シクロホスファミドまたはエトポシドと組み合わせたトポテカン [エビデンスレベル：A2]
IRI+TMZ [エビデンスレベル：B4]
5. 免疫療法 (抗 GD2 抗体) [エビデンスレベル：C3]

<日本におけるガイドライン等>

要望書に補足事項なし

(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) 本邦での製造販売後における神経芽腫に対する IRI の有害事象収集症例

本邦での販売開始以降から 2025 年 1 月 14 日までに、製造販売後の自発報告および文献・学会報告において収集した神経芽腫に対する IRI（トポテシン点滴静注）の使用症例は 38 例であった。このうち、TMZ との併用例は 7 例であった。以下に IRI・TMZ 併用例の一覧を示す。

表 1：本邦での製造販売後における神経芽腫に対する IRI・TMZ 併用例の
有害事象収集症例一覧

MedDRA バージョン：27.1J

No.	年齢	性別	原疾患	有害事象名 (MedDRA PT)	企業重篤性	企業因果関係	転帰
1	9 歳	男性	右副腎原発 神経芽腫	下痢	重篤でない	多分あり	回復
				悪心	重篤でない	多分あり	不明
2	6 歳	男性	神経芽腫	骨髄抑制	重篤でない	多分あり	不明
				胃腸障害	重篤でない	多分あり	不明
				骨髄異形成症候群	重篤	多分あり	未回復
3	10 歳	男性	神経芽腫	急性膵炎	重篤	なし	回復
				膵仮性嚢胞	重篤	なし	軽快
4	4 ヶ月	男性	神経芽腫	好中球数減少	重篤でない	多分あり	不明
				血小板数減少	重篤でない	多分あり	不明
				下痢	重篤でない	多分あり	不明
5	2 歳	女性	神経芽腫	下痢	重篤	多分あり	未回復
				適応外使用	重篤でない	なし	不明
6	3 歳	女性	神経芽腫 Stage4	腎機能障害	重篤でない	なし	不明
				腎尿細管障害	重篤でない	なし	不明
7	4 歳	男性	神経芽腫 再発	好中球数減少	重篤でない	多分あり	不明
				貧血	重篤でない	多分あり	不明
				嘔吐	重篤でない	多分あり	不明
				下痢	重篤でない	多分あり	不明

(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 >

本剤は神経芽腫を含む小児悪性固形腫瘍に対して製造販売承認を取得しているため、要望効能・効果である「再発・難治性神経芽腫」は適応内と考える。

< 要望用法・用量について >

本剤は神経芽腫を含む小児悪性固形腫瘍に対して製造販売承認を取得しており、その

用法・用量は「20 mg/m²/日を5日間連日点滴静注する。1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。なお、投与量は患者の状態により適宜減量する。」である。

要望の用法・用量は、本剤の用量を20 mg/m²から50 mg/m²に増量し、1クルールの用法を変更するものであるが、海外の診療ガイドライン^{企業-2)}は、「IRI 50 mg/m²/日を5日間静注し、21日間隔で繰り返す。」であり、根拠となった臨床試験で有効性及び安全性が確認されている。また、国内の使用実態調査「これまでにTMZ投与を実施された神経芽腫症例」では、併用療法剤としてIRIが80% (204レジメン) 投与され、代表的なレジメンは、①TMZ 100 mg/m² (day1-5) + IRI 10 mg/m² (day1-5, 8-12) (29レジメン)、②TMZ 100 mg/m² (day1-5) + IRI 20 mg/m² (day1-5, 8-12) (33レジメン)、③TMZ 150 mg/m² (day1-5) + IRI 50 mg/m² (day1-5) (51レジメン)であった。有効性は奏効 (CR+PR) が28%、SDが35%にみられた。有害事象は既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はないと思われた。

以上のことから要望の用法・用量である再発・難治性神経芽腫の患者を対象にTMZとの併用を前提とした「50 mg/m²/日の5日間連日点滴静注、21日毎」は妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

海外ガイドラインにおいてIRI/TMZ併用療法は、再発・難治性神経芽腫患者に対する確立されたレジメンである。国内外の臨床試験成績や教科書・診療ガイドラインへの記載から、既承認および要望されている用法・用量の本剤とTMZとの併用療法に他の抗悪性腫瘍剤を併用したときの再発・難治性の神経芽腫に対する有効性が示されている。

要望された用法・用量が承認されることにより、今後、本剤とTMZとの併用療法が国内においても海外と同様に有望な新規薬剤との併用療法開発の基盤となる可能性がある。

以上のことから、本剤とTMZの併用療法は再発・難治性神経芽腫に対するバックボーン治療レジメンの一つになると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望に挙げられている通り、国内外臨床試験成績、診療ガイドライン及び国内の使用実態を踏まえ、日本人再発・難治性神経芽腫に対するイリノテカン塩酸塩とテモゾロミド併用療法の有効性は明らかである。また、安全性について、イリノテカン塩酸塩とテモゾロミド併用療法で発現した有害事象は、既承認の効能・効果の場合と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、小児悪性固形腫瘍の治療に習熟した医師のもと管理可能と考える。

したがって現時点で追加すべき試験又は調査は必要ないと考える。

5. 備考

<その他>

なし

6. 参考文献一覧

- 企業-1) 一般社団法人日本小児血液・がん学会. 疾患登録. May 31, 2023 [cited Jan 17, 2025]. <https://www.jspho.org/pdf/2022.pdf>.
- 企業-2) Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) Neuroblastoma special interest group. Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma. Ver3.0 nov ,2017.
- 企業-3) Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B, Dau D, Manzitti C, Conte M, et al. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. Eur J Cancer. 2009;45(16):2835-42.
- 企業-4) National Cancer Institute(NCI). Neuroblastoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version Nov 12, 2024. [cited Dec 23,2024].
- 企業-5) Corbacioglu S, Lode H, Ellinger S, Zeman F, Suttorp M, Escherich G, et al. Irinotecan and temozolomide in combination with dasatinib and rapamycin versus irinotecan and temozolomide for patients with relapsed or refractory neuroblastoma (RIST-rNB-2011): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol.2024;25(7):922-32.
<https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/patient/neuroblastoma-treatment-pdq>.
- 企業-6) 大戸 佑二, 設楽 利二, 成相 宏樹, 鹿子生 祥子, 棗田 とも, 谷内 真由美, et al. 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-7) 中村 こずえ, 椿 英晴, 加賀 文彩, 荻田 佳織, 佐藤 恭弘, 越智 琢司, et al. 神経芽腫の中脳神経再発に対するイリノテカン+テモゾロミド療法の効果.小児がん.2012;49(9);507-11.
- 企業-8) Morgenstern DA, Baruchel S, Irwin MS. Current and future strategies for relapsed neuroblastoma: challenges on the road to precision therapy. J Pediatr Hematol Oncol.2013;35(5):337-47.
- 企業-9) Herd F, Basta NO, McNally RJQ, Tweddle DA. A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma. Eur J Cancer.2019;111:50-8.
- 要望-4) Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NKV. Irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. J Clin Oncol.2006;24(33):5271-6.
- 要望-5) Bagatell R, London WB, Wagner LM, Voss SD, Stewart CF, Maris JM, 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-8) Wagner LM, Villablanca JG, Stewart CF, Crews KR, Groshen S, Reynolds CP, et al. Phase I trial of oral irinotecan and temozolomide for children with relapsed high-risk neuroblastoma: a new approach to neuroblastoma therapy consortium study. J Clin

Oncol.2009;27(8):1290-6.

要望-10) Moreno L, Waston R, Owens C, Couanet DV, Gambart M, Castel V, et al.
Bevacizumab, Irinotecan, or Topotecan Added to Temozolomide for Children With
Relapsed and Refractory Neuroblastoma: Results of the ITCC-SIOPEN BEACON-
Neuroblastoma Trial. J Clin Oncol.2024;42(10):1135-45.