

IV-137

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

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。）	☒ 学会 （学会名； 日本小児血液・がん学会 ） ☐ 患者団体 （患者団体名； ） ☐ 個人 （氏名； ）	
要望する医薬品	成 分 名 （一 般 名）	テモゾロミド (temozolomide)
	販 売 名	テモダールカプセル 20 mg テモダールカプセル 100 mg テモダール点滴静注用 100 mg テモゾロミド錠 20 mg 「NK」 テモゾロミド錠 100 mg 「NK」
	会 社 名	MSD 株式会社 日本化薬株式会社
	国内関連学会	日本臨床腫瘍学会 日本小児外科学会 （選定理由） 対象疾患治療に関係するため
	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 ☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 （要望する効能・効果について記載する。）	再発・難治性神経芽腫
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	○テモダールカプセル 20 mg、テモダールカプセル 100 mg、テモゾロミド錠 20 mg 「NK」、テモゾロミド錠 100 mg 「NK」 再発又は難治性神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100mg/m ² を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬するこれを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。

IV-137

		○テモダール点滴静注用 100 mg 再発又は難治性神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100mg/m² を 1 日 1 回連日 5 日間投与し、16 日間以上休薬する。 これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。
	備 考	(特記事項等)
		☒ 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。)	<u>約 50 人</u> <推定方法> 日本小児血液・がん学会の疾患登録集計では 2008-2010 年の平均で年 120 人の新規神経芽腫の発症を認めている。米国での神経芽腫の生存率が 70% 程度と推定されていることから本邦の成績が仮にやや劣るとしても最大 40%程度が難治例に当たると考えられる。以上より上記を推定した。	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する) ○テモダールカプセル 20 mg、テモダールカプセル 100 mg、テモゾロミド錠 20 mg「NK」、テモゾロミド錠 100 mg「NK」 1. **初発の悪性神経膠腫の場合 放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 75 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回連日 42 日間、経口投与し、4 週間休薬する。 その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 1 回 150 mg/m² を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 200 mg/m² に増量することができる。 2. **再発の悪性神経膠腫の場合 通常、成人ではテモゾロミドとして 1 回 150 mg/m² (体表面積) を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200 mg/m² に増量することができる。 3. **再発又は難治性のユーイング肉腫の場合 イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100 mg/m² を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。	

	○テモダール点滴静注用 100 mg 下記のとおり本剤を 90 分間かけて静脈内投与する。 1. **初発の悪性神経膠腫の場合 放射線照射との併用にて、通常、成人ではテモゾロミドとして 75 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回 42 日間投与し、4 週間休薬する。その後、本剤単独にて、テモゾロミドとして 150 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールでは 1 回 200 mg/m^2 に増量することができる。 2. **再発の悪性神経膠腫の場合 通常、成人ではテモゾロミドとして 150 mg/m^2 (体表面積) を 1 日 1 回 5 日間投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200 mg/m^2 に増量することができる。 3. **再発又は難治性のユーイング肉腫の場合 イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。 資料 1、2、3
「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 ☒ 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☒ 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 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) 神経芽腫の治療開始後進行例もしくは再発例の 5 年生存率は 20%以下とされ、標準療法はない。(資料 4・8)。テモゾロミド単剤ではこのような症例に対しての奏効率は $20 \pm 8\%$ (資料 9)、生存率の中央値は $16.1 \pm 4.3\%$ (資料 8) であるものの、テモゾロミド・イリノテカン療法では奏効率 15-36% (資料

IV-137

	10、11)であり。またテモゾロミド・トポテカン療法においては、最良腫瘍縮小効果は 24%に認め、1 年無増悪生存率 (PFS) 45%と全生存率(OS) 58%であったが テモゾロミドの併用レジメンの歴史的対象では各々4%と 48%であり、改善が認められた (資料 12)。また近年報告された GD2 抗体を併用したテモゾロミド・イリノテカン療法では奏効率 53%、1 年 PFS 76.5%であった (資料 13)。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

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〕		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	

IV-137

	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	
		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を下線）	
	米国	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	
	英国	ガイドライ ン名	CHILDREN'S CANCER AND LEUKAEMIA GROUP(CCLG)NEUROBLASTOMA SPECIAL INTEREST GROUP Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma （資料 19）
		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 ズロミドは 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。他のレジメンが有効性において優 れていることは証明されていない。テモゾロミ

			ド、イリノテカン-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、TVDなどの他の化学療法をベースとしたレジメンは、心臓に禁忌がなければ患者に投与することができる。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	イリノテカン 50 mg/m²/日 5日間 60分以上かけて静脈内投与 体重が 12kg 以下なら 1.67 mg/kg に減量 テモゾロミド 100 mg/m²/日 5日間 体重が 12kg 以下なら 3.3 mg/kg に減量 21 日間間隔で投与 テモゾロミド 150 mg/m²/日 5日間 体重が 12kg 以下なら 5 mg/kg に減量 トポテカン 0.75 mg/m²/日 5日間 30分以上かけて静脈内投与 体重が 12kg 以下なら 0.025 mg/kg 28 日間を 1 サイクルとして投与
		ガイドライン の根拠論文	Rubie H, Chisholm J, Defachelles AS, Morland B, Munzer C, Valteau-Couanet D, et al. Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a joint Société Française des Cancers de l'Enfant and United Kingdom Children Cancer Study Group-New Agents Group Study. J Clin Oncol. 2006 20;24(33):5259–64. (資料 9) Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung N-KV. Irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. J Clin Oncol. 2006 20;24(33):5271–6. (資料 10) 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 10;29(2):208–13. (資料11) 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 10;27(8):1290–6. (資料20) Rubie H, Geoerger B, Frappaz D, Schmitt A, Leblond P, Ndiaye A, et al. Phase I study of topotecan in combination with temozolomide (TOTEM) in relapsed or refractory paediatric solid tumours. Eur J Cancer. 2010;46(15):2763–70. (資料21) Di Giannatale A, Dias-Gastellier N, Devos A, Mc Hugh K, Boubaker A, Courbon F, et al. Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: A European Innovative Therapies for Children with Cancer-SIOP-European Neuroblastoma study. Eur J Cancer. 2014 50:170-177 (資料12) Garaventa A, Luksch R, Biasotti S, Severi G, Pizzitola MR, Viscardi E, et al. A phase II study of topotecan with vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory neuroblastoma. Cancer. 2003 1;98(11):2488–94. (資料22)
	備考	
	独国	ガイドライ

IV-137

		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	
		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 (または効能・効果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	
		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 もしくは医中誌で 2020 年 12 月 21 日検索した。

PubMed 検索式

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

医中誌検索式

(Temozolomide/TH or テモゾロミド/AL) and (神経芽腫/TH or 神経芽腫/AL)

および

(Temozolomide/TH or テモゾロミド/AL) and (固形腫瘍/TH or 固形腫瘍/AL) and (小児/TH or 小児/AL)

PubMed の検索結果 88 の文献が検索された。内、神経芽腫に対してテモゾロミドが投与された症例報告以外の英語の原著論文は 23 論文であった。

医中誌の検索結果 24 の文献が検索された。内、神経芽腫に対してテモゾロミドが投与された原著論文は 1 論文、症例報告 3 論文、会議録 19 報（うち 2 つは論文報告済）であった。

＜海外における臨床試験等＞

1. Donfrancesco A, Jenkner A, Castellano A, Ilari I, Milano GM, De Sio L, Cozza R, Fidani P, Deb G, De Laurentis C, Inserra A, Dominici C. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) as front-line, topotecan/cyclophosphamide as second-line and oral temozolomide as third-line treatment for advanced neuroblastoma over one year of age. Acta Paediatr Suppl. 2004;93(445):6-11. (資料 23)

試験の種類：テモゾロミドの有効性を評価する第 II 相試験

対象：16 例の再発性の神経芽腫を含む、小児悪性固形腫瘍患者

方法：

年齢：1-23 歳 中央値 12.5 歳

使用剤型・投与経路：テモゾロミドカプセル・経口投与

用法・用量：テモゾロミド 215 mg/m²/日を第 1-5 日に 1 日 1 回空腹時投与（自家造血細

胞移植から 6 か月以上たつての再発例)。テモゾロミド 180 mg/m²/日を第 1-5 日に 1 日 1 回空腹時投与 (自家造血細胞移植から 6 か月以内たつての再発例) 1 コース 21~28 日。
投与期間：平均 3 か月 (1~12 か月)

結果：

有効性評価：8 例の SD、6 例 PD

安全性評価：Gr3 以下の血小板減少症が多くの症例で見られた。悪心、嘔吐は頻回ではなかった。

総合評価：テモゾロミドを用いたサードラインの治療では、神経芽腫では CR、PR は得られなかったが、50%の患者で SD と優れた緩和効果を達成できた。

2. Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, Houghton PJ, Fuller CE, McCarville MB, Goldsby RE, Albritton K, Stewart CF, Santana VM. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2004;10(3):840-8. (資料 20)

試験の種類：テモゾロミド とイリノテカン併用レジメンの MTD を決定する第 I 相試験
対象：再発性の小児悪性固形腫瘍患者

方法：

例数：12 例 (ユーイング肉腫 7 例、神経芽腫 2 例、腎芽腫 1 例、上衣腫 1 例、低悪性度神経膠腫 1 例)

年齢：1-23 歳 中央値 12.5 歳

使用剤型・投与経路：テモゾロミドカプセル・経口投与

用法・用量：テモゾロミド 100 mg/m²/日を第 1-5 日に 1 日 1 回空腹時投与。1 コース 28 日。

併用薬：イリノテカンは第 1-5 日と第 8-12 日に 10 mg/m²/日、15 mg/m²/日の 2 つのレベルで点滴静注投与

結果：

有効性評価：ユーイング肉腫：3/7 例で有効性を認めた。→CR、PR、MR が各々 1 例、1 例、1 例。ユーイング肉腫：2/2 例で有効性を認めた。→PR、SD が各々 1 例ずつ。

安全性評価：イリノテカン低用量レベルの 6 例 37 コースにおいてグレード 3-4 の有害事象は好中球減少 3 回、血小板減少 2 回、下痢 0 回、嘔吐 0 回、発熱 1 回、感染 0 回であった。高用量レベルでは 6 例 19 コースにおいてグレード 3-4 の有害事象は好中球減少 3 回、血小板減少 0 回、下痢 3 回、嘔吐 2 回、発熱 0 回、感染 1 回であった。この内、高用量群のグレード 4 下痢、感染症が DLT となった。

総合評価：この投与スケジュールの併用レジメンにおける MTD はテモゾロミド 100 mg/m²/日、イリノテカン 10 mg/m²/日であった。

3. Geoerger B, Vassal G, Doz F, O'Quigley J, Wartelle M, Watson AJ, Raquin MA, Frappaz D, Chastagner P, Gentet JC, Rubie H, Couanet D, Geoffray A, Djafari L, Margison

IV-137

GP, Pein F. Dose finding and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase study of cisplatin combined with temozolomide in paediatric solid malignancies. Br J Cancer. 2005;93(5):529-37. (資料 24)

試験の種類：テモゾロミド+シスプラチンの有効性を評価する第 I/II 相試験

対象：4 例の神経芽腫を含む、小児悪性固形腫瘍患者 39 人

方法：

使用剤型・投与経路：シスプラチン/テモゾロミド 80/150, 80/200 および 100/200 mg/m² 第 1-5 日に投与、シスプラチンは静注、テモゾロミドは 1 日 1 回空腹時投与 1 コース 28 日

年齢：1-19 歳 中央値 12.8 歳

投与期間：平均 2 サイクル (1~7 コース)・

結果：

有効性評価：CT 上サイクル 4 で PR なるも MIBG シンチではサイクル 2 で PR なるサイクル 4 で PD となった例が 1 例、MIBG シンチではサイクル 2 で PR なるサイクル 4 で PD となった例が 1 例、

総合評価：シスプラチンとテモゾロミドの併用療法は、単剤療法と比較して毒性を追加することなく忍容性が高い；第 II 相の推奨用量は、重度の前治療を受けた小児ではシスプラチン 80 mg/m² とテモゾロミド 150 mg/m²×5 日間であり、重度の前治療を受けていない小児ではテモゾロミド 200 mg/m²×5 日間である。

4. De Sio L, Milano GM, Castellano A, Jenkner A, Fidani P, Dominici C, Donfrancesco A. Temozolomide in resistant or relapsed pediatric solid tumors. Pediatr Blood Cancer. 2006;47(1):30-6. (資料 25)

試験の種類：テモゾロミド の有効性を評価する第 II 相試験

対象：17 例の再発性の神経芽腫を含む、小児悪性固形腫瘍患者

方法：

使用剤型・投与経路：5、20、100 mg カプセル・経口投与

用法・用量：テモゾロミド 215 mg/m²/日を第 1-5 日に 1 日 1 回空腹時投与（頭蓋照射の行われていない症例）。テモゾロミド 180 mg/m²/日を 第 1-5 日に 1 日 1 回空腹時投与（頭蓋照射の行われた症例）1 コース 21~28 日。WHO クライテリア グレード 4 以上の有害事象の認められた症例で者 25%減量

年齢：3-14 歳 中央値 8.6 歳

投与期間：平均 5.8 コース (1~24 コース)

結果：

有効性評価：CR 1 例、SD 8 例、PD 7 例、MR 1 例

安全性評価（小児悪性固形腫瘍患者）：グレード 3-4 血小板減少症は 21.4%で発生した。嘔吐は、テモゾロミド療法の最初のコース中に 3.1%で発生した。呼吸障害が 2 例で認め

られた。

総合評価：経口テモゾロミドは、抵抗性または再発した固形癌の小児において良好な忍容性を示し、標準的な化学療法に抵抗性のある神経芽腫および脳神経腫瘍において効果を示した。

5. Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. J Clin Oncol. 2006;24(33):5271-6. (資料 10)

対象：再発・難治性高リスク神経芽腫 患者

方法：

使用剤型・投与経路：不明・経口投与

用法・用量：テモゾロミド 150 mg/m²/日を第 1-5 日に 1 日 1 回投与。1 コースは 21~28 日間。1~15 サイクル（平均 5 サイクル）

併用薬：イリノテカン は day1-5 に 50 mg/ m²/日を 1 時間点滴静注投与。

結果

例数：49 例

年齢：2.3 – 25.9 歳 中央値 5.5 歳

有効性評価：13 例 評価不能

奏効の評価が可能な 19 人の難治性の患者のうち、2 人完全奏効と 7 人客観的奏効を含む 9 人が病勢の退縮を示した。17 人の進行性は患者のうち、そのうち 1 例では部分奏功と 2 例の腫瘍縮小を含む 3 例で病勢病の退縮が認められた。

安全性評価：49 人の患者はすべて毒性の評価が可能であった。中等度の毒性が認められた。毒性や心臓毒性は発生しなかった。グレード 3 の肝酵素の上昇 1 名、グレード 1~2 の吐き気/嘔吐、グレード 2 または 3 の下痢、骨髄抑制は管理可能であり、臨床的に重要ではなかった。3 名に細菌感染症、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）後のフィトヘマグルチニンに対するリンパ球反応は、10 人中 10 人で正常であり、高用量アルキル化剤投与後 2 カ月未満に初めて治療された患者 7 人中 5 人で正常化した。

総合評価：このレジメンには抗神経芽腫腫瘍効果があり、重要な臓器の機能を障害することなく、免疫抑制効果も乏しく、骨髄機能が弱い患者においても実行可能で、患者の良好な生活の質を可能にする。

6. Rubie H, Chisholm J, Defachelles AS, Morland B, Munzer C, Valteau-Couanet D, Mosseri V, Bergeron C, Weston C, Coze C, Auvrignon A, Djafari L, Hobson R, Baunin C, Dickinson F, Brisse H, McHugh K, Biassoni L, Giammarile F, Vassal G. Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a joint Société Française des Cancers de l'Enfant and United Kingdom Children Cancer Study Group-New Agents Group Study. J Clin Oncol. 2006;24(33):5259-64. (資料 9)

IV-137

試験の種類：テモゾロミド の再発・難治性神経芽腫 に対する有効性と安全性を検証する
第Ⅱ相試験

対象：再発・難治性高リスク神経芽腫 患者

方法：

使用剤型・投与経路：不明・経口投与

用法・用量：テモゾロミド 200 mg/m²/日 を 第 1-5 日 に 1 日 1 回早朝空腹時投与。（造血幹細胞移植後、或いは血小板数が 5×10⁴ から 10×10⁴/μl の場合は 150 mg/m²/日）

1 コース 28 日。

併用薬：無し。

結果

例数：25 例

年齢：1.7 – 15.9 歳 中央値 6.5 歳

有効性評価：5/25 例(20%)で有効性を認めた。→ very good partial response (VGPR)、PR が各々 1 例、4 例。また全体の 40%、10 例で臨床症状の改善或いは画像上の改善が得られた。テモゾロミド により反応の得られた症例全例が中央値 8 ヶ月（3.7-14.7）で増悪した。

安全性評価：テモゾロミド による治療期間の中央値は 67 日、施行コース数中央値は 3 回（1–9 回）。治療期間の中央値は 31 日（21-85 日）。血小板減少の遷延により 7 日以上
の遅延（24%）と投与量の減量（21%）を必要とした。

25 例 94 コースにおいてグレード 3-4 の血液毒性として好中球減少（12%）、血小板減少（16%）、貧血（9%）を認めた。グレード 3 の感染を 2 名で認めた。以上の有害事象は容易に対処可能で多くの治療コースが外来で施行可能であった。

総合評価：種々の治療後の再発・難治性神経芽腫に対してテモゾロミドは一定の効果を示した。テモゾロミドは減量の上、他の薬剤との併用での開発が望まれるとされた。

7. Jakacki RI, Hamilton MG, Gilbertson RJ, Blaney SM, Tersak J, Krailo MD, Ingle AM, Voss SD, Dancey JE, Adamson PC. Pediatric phase I and pharmacokinetic study of erlotinib followed by the combination of erlotinib and temozolomide: a Children's Oncology Group Phase I Consortium Study. J Clin Oncol. 2008;26(30):4921-7. （資料 26）

試験の種類：テモゾロミド+エルロチニブ の有効性を評価する第Ⅰ相試験 対象：5 例の神経芽腫を含む、小児悪性固形腫瘍患者 46 人

方法：

使用剤型・投与経路：エルロチニブ朝一回 空腹時経口投与 35 mg/m²/日から 50、65、85、110 mg/m²/日へ漸増 28 日サイクル。エルロチニブによる 1 サイクル終了後、非可逆的な毒性のない限り、テモゾロミド併用のサイクルへ移行 180 mg/m²/日（もし耐用性が高かったら 180 mg/m²/日へ増量）28 日サイクルのうち第 1-5 日目に投与

年齢：3-20 歳 中央値 11.5 歳（全腫瘍）

投与期間：平均 2 サイクル（1～7 コース）

結果：

有効性評価：神経芽腫の2人の患者は、23か月間および24か月間投与が行われた。神経芽腫の最も長期にわたって反応した患者は、エルロチニブ単剤ではPDであったが、テモゾロミド併用療法によってCRとなった。

安全性評価：エルロチニブ単剤 35 から 50、65 mg/m²/日ではDLTは観察されなかった。110 mg/m²/日で治療された4人の患者のうち2人がDLTを経験した。1人は痛みを伴うグレード2の発疹、もう1つはグレード3の直接的な高ビリルビン血症。MTDは85 mg/m²/日と定義された。10%以上の頻度で見られたグレード3以上の非血液毒性はAST上昇のみであった。テモゾロミド併用の相では血液学的毒性は、多くで観察されたが、長期に治療を受けていた1名において遷延するグレード4の好中球減少症および血小板減少症を発症した。

累積の毒性は、19ヶ月から24ヶ月以上治療を続けた3人の患者においても認められなかった。

総合評価：再発小児固形癌に対するエルロチニブの第II相推奨用量は85 mg/m²/日であり、単独またはテモゾロミドとの併用が可能である。

8. Wagner LM, Villablanca JG, Stewart CF, Crews KR, Groshen S, Reynolds CP, Park JR, Maris JM, Hawkins RA, Daldrup-Link HE, Jackson HA, Matthay KK. 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. (資料20)

試験の種類：テモゾロミドとイリノテカン併用レジメンのMTDを決定する第I相試験

対象：再発性の小児悪性固形腫瘍患者

方法：

使用剤型・投与経路：

用法・用量：テモゾロミド 100 mg/m²/日を第1-5日に1日1回空腹時投与。1コース21日。DLTが観察されたとき75 mg/m²/日に減量・併用薬：イリノテカンは第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 cefixime 併用

結果・例数：16例

年齢：3-22歳 中7歳

結果：

有効性評価：14例で評価できた。1例でCR（イリノテカン 30 mg/m²/日、テモゾロミド 75 mg/m²/日 6コース）、5例でSD（3～22コース・中央値7コース）15例におけるPFSの中央値は4.2か月、(95% CI, 1.5 から 4.9か月)であった。

安全性評価：イリノテカン 30 mg/m²/日、テモゾロミド 100 mg/m²/日で血液学的なDLTが2/3例で観察されたため、イリノテカン 30 mg/m²/日、テモゾロミド 75 mg/m²/日で試験が行われた。グレード4の好中球減少と血小板減少は5例（7%）に観察された。第2用量（イリノテカン 60 mg/m²/日、テモゾロミド 75 mg/m²/日）2/3例でグレード3

の下痢が認められた。このため第 2 用量を MTD とした。6 例 29 サイクルの投与でグレード 3 の嘔吐や、グレード 4 の有害事象は認められなかった。

総合評価：推奨投与量は、テモゾロミド 75 mg/m²/日とイリノテカン 60 mg/m²/日であり、セフィキシムと併用する場合には、テモゾロミド 75 mg/m²/日とイリノテカン 60 mg/m²/d となる。

9. Rubie H, Geoerger B, Frappaz D, Schmitt A, Leblond P, Ndiaye A, Aerts I, Le Deley MC, Gentet JC, Paci A, Chastagner P, Dias N, Djafari L, Pasquet M, Chatelut E, Landman-Parker J, Corradini N, Vassal G. Phase I study of topotecan in combination with temozolomide (TOTEM) in relapsed or refractory paediatric solid tumours. Eur J Cancer. 2010;46(15):2763-70. (資料 21)

試験の種類：再発・難治性小児悪性固形腫瘍に対するテモゾロミド とトポテカン併用レジメン(TOTEM)の MTD と推奨用量 (RD) を設定するための第 I 相試験

対象：再発・難治性小児悪性固形腫瘍

方法：

使用剤型・投与経路：記載無し・経口投与

用法・用量：テモゾロミド は日 1-5 に 1 日 1 回空腹時投与。1 コースは 28 日間。

併用薬：TPT は第 1-5 日 に 30 分間点滴静注投与。

dose level (DL): テモゾロミド (mg/m²/日)・トポテカン (mg/m²/日)、

DL 1 : 100-0.75、DL 2 : 150-0.75、DL 3 : 150-1.0、DL 4 : 200-1.0、DL 5 : 200-1.5

3 例コホート法で評価した。

結果

例数：16 例 (神経芽腫 8 例、骨肉腫 2 例、上衣腫 1 例、高悪性度神経膠腫 1 例、横紋筋肉腫 (RMS) 1 例、鼻咽頭未分化癌 1 例、顆粒膜細胞腫 1 例、原発不明癌 1 例)

年齢：3-19 歳 中央値 8.5 歳

有効性評価：2 コース終了後に客観的腫瘍減少効果は 4 例(25%)に認めた(全例 DL2)。

→CR 1 例 (神経芽腫)、PR 3 例 (神経芽腫 2 例、HGG1 例)。また SD は 7 例 (44%) に認めた。→ 神経芽腫 5 例、RMS 1 例、OS 1 例。

安全性評価：DL3 で DLT (グレード 4 好中球減少、1 週間以上続くグレード 4 血小板減少)が 2/3 例で認められたため DL2 が RD とされた。計 84 コースのレジメン治療が施行された。非血液毒性としてグレード 3 の嘔吐、発熱性好中球減少が各々 1 回認めた。グレード 1-2 の毒性として無力症、嘔吐、嘔気、腹痛、食思不振、下痢が各々 8、8、6、4、3、3 回認めた。グレード 3-4 の好中球減少及び血小板減少は各々 12 例、11 例の症例で経験されたが対応可能で外来治療の継続出来た。治療間隔の延長は認めなかった。

総合評価：RD はテモゾロミド 150 mg/m²/日とトポテカン 0.75 mg/ m²/日であり、種々の前治療歴のある再発・難治性小児固形腫瘍に対しても安全に施行できる RD が設定され、RD において客観的な腫瘍縮小効果が神経芽腫と高悪性度神経膠腫に認められた。

10. 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;29(2):208-13. (資料 11)

PDQ の神経芽腫の診療ガイドラインの引用文献

小児がん診療ガイドライン 2016 年版の引用論文

試験の種類：再発・難治性神経芽腫 に対するテモゾロミドとイリノテカン併用レジメンの有効性を評価する第Ⅱ相試験

対象：評価可能病変を持つ再発・難治性神経芽腫

方法：

使用剤型・投与経路：カプセル・経口

用法・用量：テモゾロミド 100 mg/m²/日を第 1-5 日に 1 日 1 回投与。1 コースは 21 日間。

併用薬：イリノテカンは第 1-5 日と第 8-12 日に 10 mg/m²/日 を点滴静注投与。

結果

例数：55 例

年齢：0.2～14.3 歳 中央値 3.6 歳

有効性評価：客観的腫瘍減少効果は 8 例(15%)に認めた。→CR 4 例、PR 4 例。また SD は 52%に認めた。2 年無イベント生存率と全生存率は 13%±9%、30%±10%であった。計測可能病変を持つ群より骨髄検査と MIBG シンチグラフィーでのみ神経芽腫 病変を認める群で客観的腫瘍減少効果を認める率が高かった。3/25 例対 5/25 例。

安全性評価：グレード 3-4 の毒性は好中球減少 (19 例：35%)、血小板減少 (7 例：13%)、貧血 (8 例：15%)、発熱/感染 (12 例：22%)、疼痛 (4 例：7.3%)、食思不振/嘔気/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。発熱性好中球減少は 10%以下であった。

総合評価：種々の前治療歴のある再発・難治性神経芽腫 に対しても安全に施行できる併用レジメンであり、計測可能病変を持たない症例でより効果が得られる治療であると評価された。

11. Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. High-dose carboplatin-irinotecan-temozolomide: treatment option for neuroblastoma resistant to topotecan. Pediatr Blood Cancer. 2011;56(3):403-8. (資料 27)

試験の種類：再発・難治性神経芽腫に対して行われたレジメンの後方視的調査

対象：再発・難治性神経芽腫

方法：

使用剤型・投与経路：カルボプラチン、点滴静注、イリノテカン、点滴静注、テモゾロ

IV-137

ミド 経口投与

用法・用量：カルボプラチン（500 mg/m²/日 2日間）-イリノテカン（50 mg/m²/日 5日間）-テモゾロミド（250 mg/m²/日 5日間）

結果

例数：45例

年齢：1.0-16.0歳 中央値 5.5歳

有効性評価：全奏効率は68% 評価可能な非進行性の難治性および新規再発例22例中14例（64%）で奏効が見られ（1 CR/VGPR、4 PR、12 MR）、トポテカンの治療歴のあるもの23例中15例（65%）において奏効が見られた（1 CR, 4 PR, 10 MR）。進行例10例のうち1例のみ（10%）でMRが見られた。

安全性評価：中程度の急性毒性（例：グレード1-2の吐き気）。グレード1-2の下痢は、通常、コース中またはコース終了後2-3日以内に発症し、標準的な投薬と点滴で日常的に管理された。3人の患者はグレード3の下痢を起こした粘膜炎や腎毒性、心臓毒性は見られなかった。2人の患者で肝酵素のグレード3の上昇がみられた。グレード3/4の高ビリルビン血症が3人の患者にみられた。2人の患者にそう痒性紅斑性発疹が発生した。

総合評価：HD-CIT（カルボプラチン、イリノテカン、テモゾロミド）療法は、抗神経芽腫活性があり、中程度の血液学的毒性であり、サルベージ療法として魅力的な方法と考える。

12. Kushner BH, Modak S, Kramer K, Basu EM, Roberts SS, Cheung NK. 5-day/5-drug myeloablative outpatient regimen for resistant neuroblastoma. Bone Marrow Transplant. 2013;48(5):642-5. (資料28)

試験の種類：5-day/5-drug (5D/5D) レジメンの有効性を評価するためのパイロット試験

対象：難治性神経芽腫

方法：

使用剤型・投与経路：カルボプラチン静注製剤 静脈内投与、イリノテカン静注製剤 静脈内投与、テモゾロミド 経口投与、エトポシド 静注製剤 静脈内投与、サイクロフォスファミド 静注製剤 静脈内投与、メスナ 静注製剤 静脈内投与

用法・用量：カルボプラチン 500 mg/m²/日 1時間静注 第1、2日、イリノテカン 50 mg/m²/日 1時間静注 第1-3日、テモゾロミド 250 mg/m²/日 経口投与第1-3日、エトポシド 200 mg/m²/日 2時間静注 第3-5日、サイクロフォスファミド 6時間静注 第4-5日、メスナ静注 70 mg/kg/日併用、

結果

例数：16例

年齢：2.8-16.5歳 中央値 6.9歳

有効性評価：3例でCR、5例がMR、5例がSD、3例でPD

安全性評価：軽度の急性毒性（グレード1-2の吐き気/嘔吐）を認めた。一過性のシクロホスファミド関連グレード3の低ナトリウム血症を発症した患者が1人いた。その他の

毒性として、4つのコースでグレード1-2の粘膜炎、3つのコースで一過性の肝酵素のグレード3の上昇がみられた。心機能および腎機能に異常は見られなかった。出血性膀胱炎は認められなかった。

総合評価：造血幹細胞移植併用 5-日/5-drug (5D/5D) レジメンは安全性があり、神経芽腫に対する活性を有し、臨床試験での評価が行われるべきと考える。

13. Wagner L, Turpin B, Nagarajan R, Weiss B, Cripe T, Geller J. Pilot study of vincristine, oral irinotecan, and temozolomide (VOIT regimen) combined with bevacizumab in pediatric patients with recurrent solid tumors or brain tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1447-51. (資料 29)

試験の種類：ビンクリスチンと経口イリノテカン、テモゾロミド併用レジメン(VOIT)にベバシズマブを加えたレジメの安全性と実行可能性を検討するためのパイロット試験

対象：再発性難治性の神経芽腫を含む、小児悪性固形腫瘍患者

例数：神経芽腫 2 例その他 11 例

年齢：中央値 12 (1-22) 歳

方法：

使用剤型・投与経路：テモゾロミド カプセル 経口、イリノテカン 静注製剤を経口、ベバシズマブ静注

用法・用量：テモゾロミド カプセル 150 mg/m²/日 第 1-5 日 に 1 日 1 回経口投与、イリノテカン注射用シリンジ経口投与 90 mg/m²/日 第 1-5 日、ビンクリスチン 1.5 mg/m² (最大投与量 2mg). 日 1 に 1 分間で静注、ベバシズマブ 15 mg/kg (最大投与量 800 mg) 日 1 に 90 分間で点滴静注. 用量変更毒性が観察されたら、：テモゾロミド 100 mg/m²/日 イリノテカン 70 mg/m²/日に減量 ベバシズマブはベバシズマブ関連毒性が観察されたら、投与見送り。

結果：

有効性評価：13 例で評価できた。2 例の神経芽腫において、1 例の神経芽腫において MIBG 集積の減弱と骨髄病変の消失をともなって SD の評価 (6 サイクル投与)、1 例は 1 サイクル間は SD でその後、何らかの理由で中止になった。

安全性評価：最初の 10 例中 3 例で最初のコースで DMT ; 2 例のグレード 3 の嘔吐、1 例の食欲不振、脱水、1 例のグレード 3 神経症状が認められた、さらに 3 例において後半のサイクルで DMT : グレード 4 の好中球減少 1 例、Gr の下痢 1 例、Gr3 の腹痛 1 例が観察された。そのため 11-13 例目はテモゾロミドを 100 mg/m²/日に減量し投与し、DMT に定義される有害事象は観察されなかった。

総合評価：テモゾロミドを 150 mg/m²/日から 100 mg/m²/日に減量することで忍容性が向上し、この低用量のテモゾロミドでの治療は外来治療として実行可能で便利であった。Ewing 肉腫では奏効が認められたが、ベバシズマブを追加することの有用性は不明である。

14. Bagatell R, Norris R, Ingle AM, Ahern C, Voss S, Fox E, Little AR, Weigel BJ, Adamson PC, Blaney S. Phase 1 trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(5):833-9. (資料 30)

試験の種類：経口イリノテカン、テモゾロミド併用レジメンにテムシロリムスを加えたレジメの安全性を検討するための第 I 相試験

対象：再発性難治性の神経芽腫を含む、小児悪性固形腫瘍患者

例数：神経芽腫 16 例を含むその他 71 例がエントリーし、神経芽腫 15 例を含むその他 62 例で安全性が評価可能であった・年齢：中央値 10.8 (1-21.5) 歳

方法：

使用剤型・投与経路：テモゾロミド カプセル 経口、イリノテカン 静注製剤を経口

用法・用量：テモゾロミド カプセル 100 から 125、150 mg/m²/日 第 1-5 日に 1 日 1 回経口投与、イリノテカン注射用シリンジ経口投与 50 から 65、90 mg/m²/日 第 1-5 日、テムシロリムス 15、20、25、35 mg/日 第 1 と 8 と 15 日目 21 日サイクル、最終サイクルは 35 mg/日 第 1 と 8 と 15 日目に投与

結果：

有効性評価：48 例の測定可能病変の評価可能症例のうち神経芽腫 1 例を含む 5 例で客観的奏効が見られた、1 例の神経芽腫において MIBG 集積の減弱と骨髄病変の消失をともなって CR の評価 (4 サイクル投与)、その後の治療を希望しなかった。1 例は MIBG 集積が 6 サイクル間は SD の後、別の治療を選択した。3 例の神経芽腫で 9 サイクルの SD を維持した。

安全性評価：

サイクル 1、62 サイクルのうち 10 例以上に観察された Gr3 以上の有害事象は、白血球減少症 12 例、リンパ球減少症 15 例、好中球減少症 15 例

サイクル 2-17 の間、218 サイクルおよび 63 サイクルのフォローアップ期間のうち 10 例以上に観察されたグレード 3 以上の有害事象は、白血球減少症 13 例、リンパ球減少症 14 例、好中球減少症 18 例であった。

総合評価：小児におけるテモゾロミド (35 mg/m²/週 1 回静脈内投与)、イリノテカン (90 mg/m²/投与日数 1-5 日)、テモゾロミド (125 mg/m²/投与日数 1-5 日) の併用投与は、21 日ごとに経口で投与され、忍容性が良好である。

15. Di Giannatale A, Dias-Gastellier N, Devos A, Mc Hugh K, Boubaker A, Courbon F, Verschuur A, Ducassoul S, Malekzadeh K, Casanova M, Amoroso L, Chastagner P, Zwaan CM, Munzer C, Aerts I, Landman-Parker J, Riccardi R, Le Deley MC, Geoerger B, Rubie H. Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: a European Innovative Therapies for Children with Cancer-SIOP-European Neuroblastoma study. *Eur J Cancer*. 2014;50(1):170-7. (資料 12)

IV-137

試験の種類：再発・難治性神経芽腫 に対するテモゾロミドとトポテカン併用レジメン (TOTEM)の奏功を評価するための第Ⅱ相試験

対象：再発・難治性神経芽腫

方法：

使用剤型・投与経路：記載無し・経口投与

用法・用量：テモゾロミド 150 mg/m²/日 を 第 1-5 日 に 1 日 1 回空腹時投与。1 コースは 28 日間。

併用薬：トポテカン 0.75 mg/m²/日 を第 1-5 日に 30 分間点滴静注投与。

毒性は NCI-CTC v3.0 で評価した。有効性は International Neuroblastoma Response Criteria と SIOPEN scoring method で評価した。

結果

例数：38 例

年齢：1-19.8 歳 中央値 5.4 歳

有効性評価：35 例は計測可能病変が有り、3 例は MIBG シンチグラフィーのみで腫瘍病変を認めた。2 コース終了後に客観的腫瘍縮小効果は 7 例(18%)に認めた。→CR 0 例、PR 7 例。経過中の最良腫瘍縮小効果は 9 例 (24%)に認めた。→CR 3 例、PR 6 例。中央持続期間は 8.5 ヶ月であった。また mixed response (MR)を 4 例、SD を 17 例認め、overall tumor control rate (CR + PR + MR+ SD)は 79%で中央持続期間は 11.4 ヶ月であった。また 1 年無増悪生存率(PFS) と OS は 45% (30-60%)、58% (45-72%)であったがテモゾロミド の併用レジメンの歴史的対象では各々4%と 48%であったので改善が認められた。

安全性評価：計 213 コースのレジメン治療が施行された。13 例は 6 コース以上のレジメン治療が施行され、7 例は 12 ヶ月の治療を完遂した。19/213 コース(9%)のレジメン治療においてトポテカン(13 コース)、トポテカン+テモゾロミド(6 コース)が 20%かそれ以上減量されていた。4 日以上の治療開始遅延が初回治療を除いた 175 コース中 30 コース (17%) で認められた。

グレード 3-4 の毒性として血小板減少 (27 例、71%)、白血球減少 (20 例、53%)、好中球減少 (34 例、89%)、貧血 (22 例、58%)、発熱性好中球減少症 (3 例、8%)、悪心 (1 例、3%)、下痢 (1 例、3%)、食欲低下 (1 例、3%)、AST 上昇 (4 例、11%)、ALT 上昇 (4 例、1%) 認めた。2 例の毒性中止を認めた。(血液毒性及び下痢)

総合評価：再発・難治性神経芽腫 に対して許容できる毒性で生存期間の延長が期待できるサルベージ治療として評価できる。

16. DuBois SG, Marachelian A, Fox E, Kudgus RA, Reid J, MGroshen S, Malvar J, Bagatell R, Wagner L, Maris JM, Hawkins R, Courtier J, Lai H, Goodarzian F, Shimada H, Czarnecki S, Tsao-Wei D, Matthay KK, Mosse YP. Phase I Study of the Aurora A Kinase Inhibitor Alisertib in Combination With irinotecan and Temozolomide for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A NANT (New Approaches to Neuroblastoma

Therapy) Trial. J Clin Oncol. 2016;34(12):1368-75. (資料 31)

試験の種類：再発・難治性 神経芽腫 に対する テモゾロミドとイリノテカンおよび Aurora キナーゼ阻害剤アリサーチブ併用レジメンの奏功を評価するための第 I 相試験

対象：再発性難治性の神経芽腫

例数：神経芽腫 23 例がエントリーし、22 例が評価可能であった。

年齢：中央値 10.8 (1–21.5) 歳

方法：

使用剤型・投与経路：テモゾロミド カプセル 経口投与、イリノテカン 静脈内投与、アリサーチブ 経口投与

用法・用量：テモゾロミド カプセル 100 mg/m²/日 第 1-5 日 に 1 日 1 回イリノテカン投与 1 時間前に経口投与、イリノテカン 50 mg/ m²/日 第 1-5 日 静脈内 60 分投与、アリサーチブ腸溶錠 45 または 60、80 mg/m²/日 第 1-7 日 に空腹時経口投与 第 1-5 日はテモゾロミドと同時投与、21 日サイクル、

プロトコル修正後 GCSF の投与が日 8 に行われた。また経口 cefixime または cefpodoxim が下痢予防として、サイクル開始の 2 日目から 10 日目まで行われた。

結果：

有効性評価：全奏効率は 31.8%で CR は 22.7%に認められた。イリノテカンの投与経験のないものでは奏効率は 41.2%であったが、投与経験のあるものでは 0%であった。

MYCN 非増幅例では奏効率は 35.7%であったが、MYCN 増幅例では奏効率は 16.7%であった。2 年 PFS は 52.4% (95% CI 29.2~71.4%) であった。

安全性評価：

6 人の患者が用量レベル 1 で治療された。2 人の患者が最初のコースで DLT (1 例の好中球回復遅延による第 2 コースの遅延、グレード 3 の食欲不振、食堂粘膜炎、口腔内疼痛、遷延するグレード 4 の好中球減少症、7 日間の間に 2 回以上の血小板輸血、) を発症した。さらに、2 人の患者は、DLT の定義を満たしていないグレード 3 下痢を最初のコースで発症した。

そのためプロトコル改訂が行われた。改定後のプロトコルでは第一用量で DLT は観察されなかった。第 2 用量では 6 人中 1 人で最初のコースで DLT (遷延するグレード 4 の好中球減少症) が認められた。第 3 用量では 4 人中 2 人で最初のコースで DLT (好中球減少症および血小板減少症) が出現し、第 2 用量が MTD とされた。

グレード 4 以上の血液毒性は各々の用量で 3%、20%、35%観察された。もっともよく観察された非血液毒性は、下痢、嘔気、トランスアミラーゼの上昇で、予防が実施された後でも、下痢がコースの 48%で発生した (Gr3 2% Gr4 0%)。

総合評価：アリサーチブ 60 mg/m²を 1 回 7 日間投与することで、標準的なイリノテカンとテモゾロミドをバックボーンとした忍容性を有し、奏効率と無増悪生存率が有望である。

17. Mitchell D, Bergendahl G, Ferguson W, Roberts W, Higgins T, Ashikaga T, DeSarno

IV-137

M, Kaplan J, Kraveka J, Eslin D, Werff AV, Hanna GK, Sholler GL. A Phase 1 Trial of TPI 287 as a Single Agent and in Combination With Temozolomide in Patients with Refractory or Recurrent Neuroblastoma or Medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(1):39-46. (資料 32)

試験の種類：再発・難治性 神経芽腫 に対する テモゾロミドと TP287 の安全性を評価するための第 I 相試験

対象：再発性難治性の神経芽腫または髄芽腫

例数：16 例の神経芽腫

年齢：中央値 7.5 (4–25) 歳 (神経芽腫および髄芽腫)

方法：

使用剤型・投与経路：テモゾロミド 経口投与、イリノテカン 静脈内投与、TP287 静脈内投与

用法・用量：TPI 287 は 3+3 試験デザインで、90 mg/m² の静脈内投与から開始し、最大許容量 (MTD) が決定されるまでコホートごとに 20~25 mg/m² ずつ用量をエスカレートした。第 1 サイクルと第 2 サイクルの 28 日間の各サイクルの 1 日目、8 日目、15 日目に TPI 287 を単剤で投与され、その後、第 3 サイクルからは TPI 287 とテモゾロミド (1~5 日目に 100 mg/m²/日を経口投与) を併用するスケジュールで投与された。

結果：

有効性評価：8 名の患者 (神経芽腫 7 名、髄芽腫 1 名) が TPI 287 とテモゾロミドの併用療法 3 サイクル以上を完了した。追加併用療法を受けた 8 名のうち、1 名が 1 サイクルを完了し、4 名 (髄芽腫 1 名を含む) が 2 サイクルを完了し、2 名が 10 サイクルを完了し、1 名が TPI 287 とテモゾロミド併用療法の 23 サイクルを完了した。

TPI 287 とテモゾロミドで有効性が評価された 8 例 (神経芽腫 7 例、髄芽腫 1 例) のうち、1 例は部分奏効 (神経芽腫)、3 例は病勢安定 (神経芽腫)、4 例は病勢進行 (神経芽腫 3 例、髄芽腫 1 例) であった。

安全性評価：テモゾロミド併用療法で観察されたグレード 3 以上の有害事象は発熱 1 名、感覚神経障害 1 名であった。

総合評価：TPI287 は、小児の難治性・再発神経芽細胞腫および髄芽細胞腫患者に対して良好な忍容性を示した。神経芽腫 7 例中 4 例で PR もしくは SD であった。

18. Federico SM, McCarville MB, Shulkin BL, Sondel PM, Hank JA, Hutson P, Meagher M, Shafer A, Ng CY, Leung W, Janssen WE, Wu J, Mao S, Brennan RC, Santana VM, Pappo AS, Furman WL. A Pilot Trial of Humanized Anti-GD2 Monoclonal Antibody (hu14.18K322A) with Chemotherapy and Natural Killer Cells in Children with Recurrent/Refractory Neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(21):6441-9. (資料 33)

試験の種類：hu14.18K322A、GM-CSF および IL2 と化学療法の併用による。安全性と有効性を確認するためのパイロットスタディー。

IV-137

対象：再発性難治性の神経芽腫

例数：13 例

年齢：中央値 6.4 (1.9-13.4) 歳

方法：

使用剤型・投与経路：テモゾロミド 機構投与、イリノテカン 静脈内投与

用法・用量：化学療法の第 3・4 コースに hu14.18K322A (40 mg/m²/dose, 第 2-5 日), GM-CSF および IL2 と併用でテモゾロミド 150 mg/m²/日 第 1-5 日に 1 日 1 回経口投与、イリノテカン 50 mg/m²/日 静注 第 1-5 日使用

結果：

有効性評価：奏効率は 61.5% (完全奏効 4 例、非常に良好な部分奏効 1 例、部分奏効 3 例) で、5 例は SD していた。進行までの期間中央値は 274 日 (範囲、239~568 日) であり、13 例中 10 例 (77%) が 1 年生存した。

安全性評価：1 名の患者が許容できない毒性 (グレード 4 血小板減少症 > 35 日) を発症した。4 人の患者が有害事象 (hu14.18K322A アレルギー反応、ウイルス感染、外科的死亡、二次悪性腫瘍) のために治療を中止した。一般的な毒性として、グレード 3/4 の骨髄抑制 (13/13 例)、グレード 1/2 の疼痛 (13/13 例) があった。

総合評価：hu14.18K322A、サイトカイン、NK 細胞を用いた治療はテモゾロミド・イリノテカン併用の化学療法と同時に実行可能であり、再発・難治性の神経芽腫患者において臨床的に意義のある効果が得られた。再発神経芽腫患者および新たに診断された神経芽腫患者を対象に、このアプローチのさらなる研究が必要である。

19. Modak S, Kushner BH, Basu E, Roberts SS, Cheung NK. Combination of bevacizumab, irinotecan, and temozolomide for refractory or relapsed neuroblastoma: Results of a phase II study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(8). (資料 34)

試験の種類：再発・難治性 神経芽腫 に対する テモゾロミドとイリノテカンおよびベバシズマブ併用レジメンの奏功を評価するための第 II 相試験

対象：再発性難治性の神経芽腫

例数：神経芽腫 33 例がエントリー・年齢：中央値 6.4 (2.2-25.8) 歳

方法：・使用剤型・投与経路：テモゾロミド 経口投与、イリノテカン静脈内投与

用法・用量：テモゾロミド 150 mg/m²/日 第 4-8 日に 1 日 1 回、イリノテカン投与 1 時間前に経口投与、イリノテカン 50 mg/m²/日 第 4-8 日静脈内 60 分投与、ベバシズマブ 30-90 分静注 15 mg/kg 第 1 と 15 日

cefixime または同等の薬剤が下痢予防として投与 28 日を 1 サイクル 1~8 サイクル平均 4 サイクルの投与が行われた。

結果：

有効性評価：有効性は INRC に基づいて評価、9%が CR、55%が NR、36%が PD PFS の中央値 7.7 ± 1.7 か月、OS の中央値 31.5 ± 5.6 か月

安全性評価：

10%以上の頻度で見られたグレード 3 以上の有害事象は

血小板減少症 57%、好中球減少症 60%、リンパ球減少症 67%、ALT 上昇 15%であった。

総合評価: テモゾロミドとイリノテカンおよびベバシズマブ併用レジメンは忍容性は良好であったが、ベバシズマブの追加は、テモゾロミドとイリノテカンの過去のデータと比較して、再発性難治性の神経芽腫の奏効率を改善しなかった。

20. Mody R, Naranjo A, Van Ryn C, Yu AL, London WB, Shulkin BL, Parisi MT, Servaes SE, Diccianni MB, Sondel PM, Bender JG, Maris JM, Park JR, Bagatell R. irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COGANGL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(7):946-57. (資料 13)

試験の種類: 再発・難治性 神経芽腫 に対するテモゾロミドとイリノテカンおよびテムシロリムスまたはジヌツキシマブ併用レジメンの奏功を評価するための第 II 相試験

対象: 再発性難治性の神経芽腫

例数: 神経芽腫 36 例がエントリーし、35 例が評価可能であった。18 例がテムシロリムス群、17 例がジヌツキシマブ群に割り当てられた。・年齢: テムシロリムス群中央値 7.0 (2.9-16.2) ジヌツキシマブ群 中央値 4.7 (2.1-15.6)歳

方法:

使用剤型・投与経路: テモゾロミド剤型記載なし 経口投与、イリノテカン 静脈内投与、テムシロリムス 静脈内投与、ジヌツキシマブ静脈内投与

用法・用量: テモゾロミド 100 mg/m²/日 第 1-5 日に 1 日 1 回経口、イリノテカン 50 mg/m²/日 第 1-5 日 静脈内 90 分投与、21 日 1 サイクル、テムシロリムス 35 mg/m² 30 分静注 第 1 と 8 日、ジヌツキシマブ 25 mg/m²/日 10 時間静注 第 2-5 日。疼痛、発熱、頻脈、多呼吸、血圧低下があった場合投与時間を 20 時間に延長、製剤の変更後は 17.5 mg/m²/日投与、GM-CSF (250 µg/m²) ジヌツキシマブ投与群、GM-CSF 皮下注射 第 6-12 日併用、21 日サイクル 最高 17 サイクルまで、cefixime をイリノテカンによる下痢予防として投与、

・有効性評価: テムシロリムス群 CR 0%, PR 6%, SD56%, PD 39%、ジヌツキシマブ群、CR 29%, PR 24%, SD24%, PD 18% 評価不能 6%、

テムシロリムス群 1 年 PFS 24.7% (95% CI 0.4-49.0),

ジヌツキシマブ群 1 年 PFS 76.5% (56.3-96.7).

テムシロリムス群 OS 中央値 1.42 (95% CI 0.45-2.47)

ジヌツキシマブ群 OS 中央値 2.30 (95% CI 2.30 to not reached)

安全性評価:

10%以上の頻度で観察され有害事象は

好中球減少 イリノテカン・テモゾロミド・テムシロリムス群 Gr3 33% Gr4 11%

イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群 Gr3 25%

IV-137

血小板減少 イリノテカン・テモゾロミド・テムシロリムス群 Gr3 11% Gr4 17%
 イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群 Gr3 25%
 貧血 イリノテカン・テモゾロミド・テムシロリムス群 Gr3 33%
 イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群 Gr3 25%
 発熱・感染 イリノテカン・テモゾロミド・テムシロリムス群 Gr3 11%
 イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群 Gr3 25%
 発熱性好中球減少症 イリノテカン・テモゾロミド・テムシロリムス群 Gr3 17%
 低血圧 イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群 Gr3 13%
 低酸素血症 イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群 Gr3 19% Gr4 6%
 疼痛 イリノテカン・テモゾロミド・テムシロリムス群 Gr3 6%
 イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群 Gr3 44%
 下痢 イリノテカン・テモゾロミド・テムシロリムス群 Gr3 11%
 イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群 Gr3 6%
 嘔吐 イリノテカン・テモゾロミド・テムシロリムス群 Gr3 11%
 イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群 Gr3 19%
 粘膜炎 イリノテカン・テモゾロミド・テムシロリムス群 Gr3 11%
 脱水 イリノテカン・テモゾロミド・テムシロリムス群 Gr3 17%
 イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群 Gr3 19%
 低ナトリウム血症 イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群 Gr3 19%
 低カリウム血症 イリノテカン・テモゾロミド・テムシロリムス群 Gr3 17% Gr4 6%
 イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群 Gr3 38%
 ALT上昇 イリノテカン・テモゾロミド・テムシロリムス群 Gr3 28%
 イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群 Gr3 6%

であった。

総合評価：イリノテカン・テモゾロミド・ジヌツキシマブ群で CR +PR 53%であり、これまで報告されたイリノテカン・テモゾロミドをベースとした第 II 相試験で最も優れた成績を示し、再発難治性神経芽腫の治療法として有望と考えられた。

21. DuBois SG, Mosse YP, Fox E, Kudgus RA, Reid JM, McGovern R, Groshen S, Bagatell R, Maris JM, Twist CJ, Goldsmith K, Granger MM, Weiss B, Park JR, Macy ME, Cohn SL, Yanik G, Wagner LM, Hawkins R, Courtier J, Lai H, Goodarzian F, Shimada H, Boucher N, Czarnecki S, Luo C, Tsao-Wei D, Matthay KK, Marachelian A. Phase II Trial of Alisertib in Combination with irinotecan and Temozolomide for Patients with Relapsed or Refractory Neuroblastoma. Clin Cancer Res. 2018;24(24):6142-9. (資料 35)

試験の種類：再発・難治性 神経芽腫 に対する テモゾロミドとイリノテカンおよび Aurora キナーゼ阻害剤アリサーチブ併用レジメンの奏功を評価するための第 II 相試験

対象：再発・難治性 神経芽腫

方法：使用剤型・投与経路：記載無し・経口投与

IV-137

用法・用量：テモゾロミド 100 mg/m²/日を第 1-5 日に 1 日 1 回イリノテカン投与の 1 時間前に経口投与。併用薬：イリノテカン 50 mg/m²/日を第 1-5 日に 60 分間点滴静注投与。アリサーチブ 第 II 相 コホート 60 mg/m²/日腸溶錠または内服液コホート 45 mg/m²/日 内服液 1 日 1 回第 1-5 日に投与、1 サイクルは 21 日間 36 サイクルまで。

結果

例数：第 II 相コホート 20 例と内服液コホート 12 例ずつ

年齢：4.3-19.4 歳 中央値 10.7 歳、年齢：1.6-7.2 歳 中央値 3.0 歳

有効性評価：19 例中 4 例で 第 II 相コホート客観的腫瘍縮小効果 (21.1%; 全て PR). 内服液コホート 12 例中 1 例が CR-MRD (8.3%).、1 年 PFS は第 II 相コホート 34% (±12%)内服液コホート 20% (±16%) ・安全性評価：第 II 相コホートでは、血液学的有害事象が最も一般的なグレード 3 以上の毒性であった。14 人 (70%) の患者は初回サイクル グレード 3 以上の好中球減少症が認められた、11 人 (55%) の患者は初回サイクルでグレード 3 以上の血小板減少症、15 人 (75%) はグレード 3 以上の血小板減少症またはグレード 3 以上好中球減少症のいずれかが認められた。10 人の患者 (50%) は、血液学的回復が遅れたため、2 番目のサイクルの開始が遅れた。第 II 相の患者の 20%が最初のサイクルでグレード 3 の下痢を発症したが、非血液毒性は一般にグレードが低かった。最初のサイクルの DLT として毒性を評価できる 20 人の患者のうち 4 人 (20%) は、1 例の DLT は非血液学的 (グレード 3 脱水およびグレード 3 嘔吐) であり、3 例は血液学的毒性であった。

経口溶液コホートでは、45 mg / m² /用量のアリサーチブ経口溶液で治療された最初の 6 人の患者の 1 人が最初のサイクルの DLT が認められた (DLT に該当するグレード 3 の下痢、グレード 4 の好中球減少)。追加での忍容性および薬物動態データを取得するために、この用量レベルを合計 12 人の患者に拡大して評価が行われた。追加の 6 人の患者では、2 人の患者が第 1 サイクルの DLT (1 人はグレード 3 の低アルブミン血症、1 人はグレード 3 の胸水および 36 日目までに解消されなかった好中球減少と血小板減少)。患者 (25%) は最初のサイクルに DLT が認められた。薬物動態的に暴露量は 60 mg / m² の錠剤で観察されたレベルを下回っていなかったため、用量は増加せず、45 mg / m² がこの組み合わせの経口液剤の推奨用量であると判断された。初回サイクルのグレード 3 以上の血小板減少症およびグレード 3 の下痢は、それぞれ経口液剤コホート患者の 33%および 8%に見られた。2 人の患者 (16.7%) は、血液学的回復の遅延のために、2 番目のサイクルの開始に任意の期間の遅延があった。1 サイクル以上受けた 10 人の患者のうち、2 人 (20%) はその後のサイクル (サイクル 3 および 16) で最初の DLT (1 人は非血液学的および 1 人は血液学的) を有していた。

PFS と有意な関連のある事象は、4 歳未満の患者の 1 年 PFS 率の低下[29% (±0%)]が高年齢患者[42% (±8%) と比較し認められた。P = 0.002]。Aurora A タンパク質発現が陽性の患者は、Aurora A タンパク質が陰性の患者よりも 1 年 PFS 率が高かった (69%対 31%) が、その差は統計的に有意ではなかった (P = 0.078)。また、オーロラ A タンパク質発現と MYCN 増幅または MYCN または MYC タンパク質発現の組み合わせを使用して PFS を検討した。Aurora A 発現と MYCN 増幅または MYCN または MYC タンパク質発

現の両方に陽性の腫瘍を有した患者は 3 人のみであった。これらの 3 人の患者は、オーロラ A 発現が陰性であるが、MYCN 増幅または MYCN または MYC タンパク質発現が陽性である腫瘍を有する 8 人の患者の 0%と比較して、100%の 1 年 PFS を示した (P=0.002)。

総合評価：テモゾロミドとイリノテカンおよび Aurora キナーゼ阻害剤アリサーチブ併用レジメンは、特に MYCN 非増幅腫瘍の患者で抗腫瘍活性を示した。

22. Büyükkapu Bay S, Kebudi R, Görgün O, Zülfikar B, Darendeliler E, Çakır FB. Vincristine, irinotecan, and temozolomide treatment for refractory/relapsed pediatric solid tumors: A single center experience. J Oncol Pharm Pract. 2019;25(6):1343-8. (資料 36)

試験の種類：ビンクリスチン、イリノテカン、テモゾロミドの併用療法を行われた症例の後方視的検討

対象：神経芽腫 8 例を含む難治性固形腫瘍

方法：

使用剤型・投与経路：テモゾロミド剤型記載なし 経口投与、イリノテカン 静脈内投与、ビンクリスチン 静脈内投与

用法・用量：テモゾロミド 150 mg/m²/日 第 1-5 日に経口投与、イリノテカン 50 mg/m²/日 第 1-5 日 静脈内投与、ビンクリスチン 1.5 mg/m²/日 第 1 日、cefixime 予防投与 21 日毎に投与

結果

例数：神経芽腫 8 例を含む 34 例の難治性固形腫瘍

年齢：1-17 歳 中央値 10 歳 神経芽腫を含む難治性固形腫瘍において

有効性評価：神経芽腫 8 例中 CR 1 例 PR 1 例 SD 3 例 PD 3 例 再発までの期間は平均 11.5 (9-45) か月、平均 PFS 3 か月

安全性評価：Gr3 以上の有害事象は 下痢 14 例 (10%)、血小板減少 9 例 (6.3%)、貧血 11 例 (7.8%)、発熱性好中球減少症 1 例

総合評価：再発・難治性神経芽腫に対してテモゾロミドは一定の効果を示した。

23. Mody R, Yu AL, Naranjo A, Zhang FF, London WB, Shulkin BL, Parisi MT, Servaes SE, Diccianni MB, Hank JA, Felder M, Birstler J, Sondel PM, Asgharzadeh S, Glade-Bender J, Katzenstein H, Maris JM, Park JR, Bagatell R. Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2020;38(19):2160-9. (資料 37)

試験の種類：再発・難治性 神経芽腫 に対する テモゾロミド、イリノテカン、ジヌツキシマブおよび GM-CSF 併用レジメンの奏功を評価するための第 II 相試験

対象：再発・難治性神経芽腫

方法：

使用剤型・投与経路：テモゾロミド 剤型不明 経口投与、イリノテカン静注製剤、静

IV-137

脈内投与、ジヌツキシマブ 静脈内投与、GM-CSF 皮下投与

用法・用量：経口テモゾロミド(100 mg/m²)とイリノテカン(50 mg/m² 90分静脈内投与)を21日周期の第1～5日目に投与した。ジヌツキシマブ(17.5 mg/m²)は静脈内投与(2～5日目)、GM-CSF(250 µg/m²)は皮下投与(6～12日目)した。

結果

例数：53例

年齢：1.3-15.9歳 中央値5.1歳

有効性評価：CR 11例 20.8%、PR 11例 20.8%、SD 22例 41.5%、PD 7例 13.2%、評価不能 2例 3.8%

安全性評価：観察されたグレード3以上の有害事象は、疼痛 29.4%(15例)、下痢 19.6%(10例)、嘔吐 7.8%(4例)、血小板減少 9.8%(5例)、好中球減少 33.3%(17例)、発熱、感染 35.3%(18例)であった。

総合評価：テモゾロミド、イリノテカン、ジヌツキシマブおよびGM-CSF併用レジメンは再発・難治性神経芽腫患者において有意な抗腫瘍活性を有する。

<日本における臨床試験等※>

原著論文は1論文、症例報告3論文、会議録17報

1. 児玉 祐一, 岡本 康裕, あべ松 貴成, 中川 俊輔, 倉内 宏一郎, 西川 拓朗, 田邊 貴幸, 新小田 雄一, 河野 嘉文. 難治性固形腫瘍に対するイリノテカン・テモゾロミド併用療法. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2016;52(5):405-8. (資料38)

試験の種類：テモゾロミド、イリノテカン療法を受けた難治性小児固形腫瘍の後方視的検討

対象：難治性小児固形腫瘍;Ewing肉腫/PNETが3例、未分化肉腫、肝芽腫、乳児線維肉腫、腎芽腫、神経芽腫がそれぞれ1例

方法：

使用剤型・記載なし

用法・用量：テモゾロミド(150 mg/m²)とイリノテカン(50 mg/m²)を21日周期の第1～5日目に投与した。

結果

例数：神経芽腫1例

年齢：6歳

有効性評価：SD

安全性評価：全症例での解析 グレード3の下痢 11%、グレード3~4の好中球減少 33%、グレードの血小板減少 7.4%

総合評価：テモゾロミド、イリノテカンレジメンは難治性小児固形腫瘍に安全に投与できる。一定の抗腫瘍効果を認めた。

症例報告 3 論文 (資料 39、40、41)

会議録 17 報 (資料 42)

その他

1) Ogawa, A., Kawamoto, H., et al., A combination chemotherapy, temozolomide (TMZ) with etoposide (VP), in relapsed or refractory pediatric solid cancer: Preliminary report of randomized phase II study of two different outpatient setting regimens (rPII). J Clin Oncol, 2014. 32(5s), suppl; abstr 10055.14) (資料 42)

試験の種類：再発・難治性小児・若年成人悪性固形腫瘍に対するテモゾロミド とエトポシド (VP) 併用 レジメン及びビノレルビンとシクロホスファミドの併用レジメンの有効性を評価するランダム化第Ⅱ相試験

(厚生労働科学研究費補助金「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 (H23・臨研推- 一般・008)」で運営された)

対象：再発・難治性小児・若年成人悪性固形腫瘍

方法：

- ・使用剤型・投与経路：記載無し・経口・用法・用量：テモゾロミド 150 mg/m²/日 を day 1-5 に 1 日 1 回投与。1 コース 28 日間隔。

- ・併用薬：テモゾロミド 50 mg/m²/日 を 第 1-12 日に 1 日 1 回経口投与。

- ・初回治療以降は外来治療で行う。

- ・有効性評価は RECIST1.1、安全性評価は CTCAE 4.0 を用いた。

結果 初回テモゾロミド + テモゾロミド 群のみを抽出して評価を行った。

- ・例数：34 例

- ・年齢：3-30 歳 中央値 14 歳 (神経芽腫 8 例、横紋筋肉腫 例、Ewing 腫瘍 6 例、骨肉腫 8 例、脳腫瘍 3 例、その他 4 例)

- ・有効性評価：奏功は 5 例(14.7%)に認めた。→ CR 1 例、PR 4 例。Clinical benefit ratio (CBR, CR + PR + long SD)は 29.4%であった。NB における CBR は 62.5%。→ CR 1 例、PR 1 例、long SD 3 例。OS での奏功は 40.7%であった。→ PR 3/7

例。(レジメン治療開始直後の腫瘍出血死亡例を除く)

- ・安全性評価：計 114 コースのレジメン治療が施行された (中間値 3 コース、1-20 コース)。グレード 3-4 の血液毒性として好中球減少 (17 例)、血小板減少 (8 例)、貧血 (12 例)を認めた。発熱性好中球減少症は認めなかった。グレード 4 の非血液毒性は認めなかった。毒性による入院は水痘感染とグレード 2 相当の発熱でいずれも社会的な理由によるものであった。

総合評価：種々の前治療歴のある再発・難治性小児・若年成人悪性固形腫瘍に対して許容できる毒性のレジメン治療で神経芽腫に対して有用性が期待できると評価された。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

IV-137

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

1) 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. (資料 44)

再発 NB の化学療法としてテモゾロミドとトポテカン或いはテモゾロミドとイリノテカン併用レジメンの有用性が紹介される。根拠論文は文献 10 および 15。

2. Moreno L, Rubie H, Varo A, Le Deley MC, Amoroso L, Chevance A, Garaventa A, Gambart M, Bautista F, Valteau-Couanet D, Geoerger B, Vassal G, Paoletti X, Pearson AD. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPEN European phase II clinical trials. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(1):25-31. (資料 45)

テモゾロミドを使用した 71 例の再発・難治神経芽腫に対するメタ・アナリシスの結果 (8 例の TVD 療法、25 例のテモゾロミド療法。38 例の TOTEM 療法)、

35.2%が完全奏効または部分奏効を達成し、26.3%が 2 サイクル以上の奏効を経験し、23.9%が 6 サイクル以上の奏効を経験した。試験開始からの PFS 中央値は、全例で 6.4 ± 1.0 ヶ月、難治性患者で 12.5 ± 6.8 ヶ月、再発患者で 5.7 ± 1.0 ヶ月であった ($P=0.006$)。試験開始からの OS 中央値は、全例で 16.1 ± 4.3 ヶ月、難治性患者で 27.9 ± 20.2 ヶ月、再発患者で 11.0 ± 1.6 ヶ月であった ($P = 0.03$)。

奏効率、clinical benefit ratio、治療期間、PFS、OS のベースラインデータが提供された。2 つのサブ集団 (再発/難治性) は明確に区別されており、すべての試験において個別に検討されるべき。

(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) Principle and Practice of Pediatric Oncology, Seventh edition, Wolters Kluwer. p790 (資料 46)

再発難治神経芽腫における第 II 相試験 (ANBL0421) において、イリノテカンとテモゾロミドの併用療法は忍容性は良好であり、16%の奏効率を得た。イリノテカンは静脈内投与に加え経口投与が可能であり、イリノテカンとテモゾロミドをバックボーンとした治療は標的治療と組み合わせで、さらに解析が行われている。引用論文 (資料 11) および Bagatell R et al. J Clin Oncol, 2009 27(15, Supple); abstr1001 (この会議録は論文 (資料 11) として発表)

<日本における教科書等>

1) なし

IV-137

(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) 英国 CHILDREN'S CANCER AND LEUKAEMIA GROUP (CCLG) NEUROBLASTOMA SPECIAL INTEREST GROUP

Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma (資料 19)

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。テモゾロミドを含まない他のレジメンが有効性において優れていることは証明されていない。

2) 米国: National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment. Date of last modified, 2020.12.2) (資料 47)

高リスク NB の再発・難治例に対してテモゾロミドとイリノテカンの併用療法が推奨されている。[エビデンスレベル: 2A] またテモゾロミドとイリノテカンに免疫療法の併用が提案されている [エビデンスレベル: 3iiiDiv]。用法・用量および根拠論文は資料 11、13、37。

<日本におけるガイドライン等>

1) 小児血液・がん学会による小児がん診療ガイドライン 2016 において、神経芽腫の再発例に対する治療としてテモゾロミド・イリノテカン療法の有効性が記載されている (資料 48)。

根拠論文 資料 11

(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)

調査方法

調査対象施設: 日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 参加 124 施設 (資料 49)

調査期間: 2020 年 8 月 8 日から 2020 年 9 月 16 日

調査対象: これまでにテモゾロミド (TMZ) 投与を実施された神経芽腫症例

結果

回答施設 77 施設 (投与歴あり 59 施設)

TMZ 投与例 202 例

1. 背景

・発症年 2002 年から 2020 年

IV-137

- ・発症時年齢 0～18 歳 中央値 3 歳
- ・性別 男 117 例 女 85 例
- ・発症時リスク分類 高リスク 194 例、中間リスク 8 例
- ・テモゾロミド使用時病期 再発 161 例、初発 40 例、不明 1 例

2. 治療内容

(1)TMZ 開始年 20007～2020 年

(2)TMZ 開始時年齢 0～19 歳 中央値 5 歳

0 歳 10 例

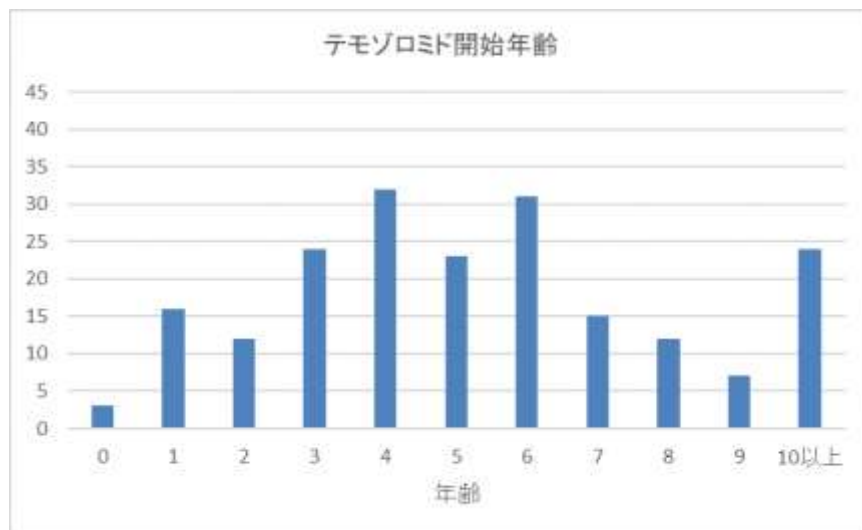
1 歳 29 例

2-11 歳 163 例

12-18 歳 9 例

19 歳 1 例

不明 2 例

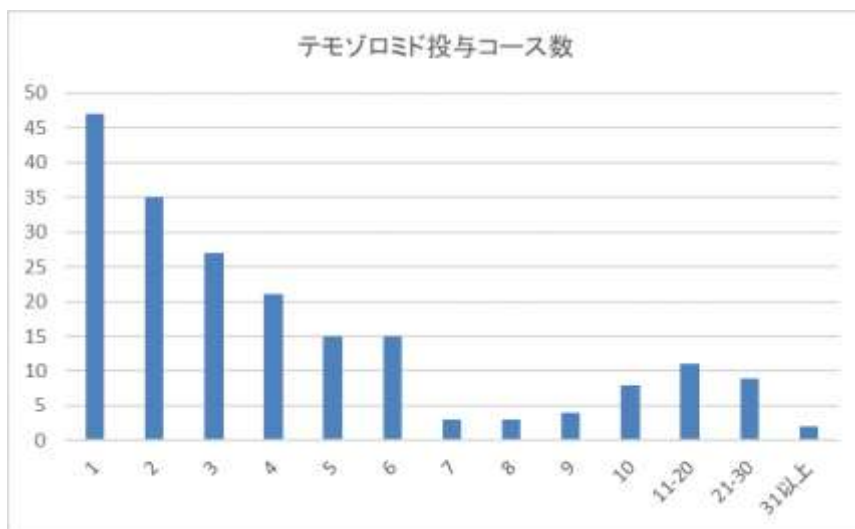


(3)実施レジメン数 248 レジメン (202 症例)

(4)実施コース数

全症例合計 1358 コース

レジメン単位 1-56 コース 中央値 3 コース



(5) テモゾロミド投与方法 (202 症例、248 レジメン)

経口 112

静注 134

不明 2

全例 1 日 1 回投与

(6)-1 テモゾロミド 1 回投与量 (まとめ)

mg/m ²	レジメン数
<100	16
100	104
100-150	12
150	94
>150	21

(6)-2 テモゾロミド 1 回投与量および投与日数 (詳細)

投与量 mg/m ²	総レジメン数	投与日(それぞれのレジメン数) day
不明	1	1-5(1)
10	1	1-5(1)
30	1	1-14 or 1-28(1)
40	1	1-5(1)
50	1	1-5(1)
55	1	連日(1)
60	1	1-5(1)
70	1	1-5(1)
75	5	1-5(1), 1-9(1), 1-20(1), 連日(1)
80	2	1-5(2)
83	1	1-3(1)
93	1	1-5(1)

IV-137

100	104	1-3(1), 1-4(1), 1-5(99), 8-12(1), 1-5 かつ 8-12(1), 不明(1)
110	2	1-5(2)
113	1	1-5(1)
120	2	1-5(2)
125	2	1-5(2)
130	4	1-3(1), 1-5(3)
140	1	1-5(1)
150	94	1-3(3), 1-4(3), 1-5(86), 8-12(1), 1-5 かつ 8-12(1)
200	2	1-5(2)
250	19	1-3(2), 1-5(17)
(7)-1 併用化学療法剤別によるレジメンの種類 (まとめ)		
薬剤	レジメン数	
併用なし (単独)	12	
イリノテカン	204	
エトポシド	15	
ノギテカン	18	
カルボプラチン	9	
ビンクリスチン	7	
(7)-2 併用薬別によるレジメン種類 (詳細)		
① テモゾロミド (TMZ) 単独		
TMZ10 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ75 mg/m ² (day1-9)	1	
TMZ75 mg/m ² (day1-20)	1	
TMZ80 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ100 mg/m ² (day1-3)	1	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ130 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ150 mg/m ² (day1-5)	3	
TMZ200 mg/m ² (day1-5)	1	
不明		
② TMZ+イリノテカン (IRN)		
TMZ40 mg/m ² (day1-5)+IRN20 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ55 mg/m ² (連日)+IRN40 mg/m ² (day1-3,8-10)	1	
TMZ60 mg/m ² (day1-5)+IRN20 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ70 mg/m ² (day1-5)+IRN20 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ75 mg/m ² (day1-5)+IRN60 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ80 mg/m ² (day1-5)+IRN30 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ83 mg/m ² (day1-5)+IRN33 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ93 mg/m ² (day1-5)+IRN30 mg/m ² (day1-5)	1	

IV-137

TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN10 mg/m ² (day1-4)	1	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN10 mg/m ² (day1-5)	7	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN10 mg/m ² (day1-5,7-11)	1	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN10 mg/m ² (day1-5,8-12)	29	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN20 mg/m ² (day1-5)	16	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN20 mg/m ² (day1-5,7-11)	1	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN20 mg/m ² (day1-5,8-12)	33	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN30 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN40 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN20 mg/m ² (day1-3,8-10)	1	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN50 mg/m ² (day1-5)	3	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN100 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN100 mg/m ² (day1-5,8-12)	1	
TMZ110 mg/m ² (day1-5)+IRN70 mg/m ² (day1-3)	1	
TMZ113 mg/m ² (day1-5)+IRN40 mg/m ² (day1-3,8-10)	1	
TMZ120 mg/m ² (day1-5)+IRN50 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ125 mg/m ² (day1-5)+IRN50 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ130 mg/m ² (day1-5)+IRN10 mg/m ² (day1-5,8-12)	1	
TMZ130 mg/m ² (day1-3)+IRN40 mg/m ² (day1-3)	1	
TMZ150 mg/m ² (day1-3)+IRN40 mg/m ² (day1-3)	1	
TMZ150 mg/m ² (day1-3)+IRN70 mg/m ² (day1-3)	1	
TMZ150 mg/m ² (day1-4)+IRN50 mg/m ² (day1-4)	1	
TMZ150 mg/m ² (day1-5)+IRN40 mg/m ² (day1-5)	7	
TMZ150 mg/m ² (day1-5)+IRN50 mg/m ² (day1-5)	51	
TMZ150 mg/m ² (day1-5)+IRN50 mg/m ² (day1)	1	
TMZ150 mg/m ² (day1-5)+IRN50 mg/m ² (day6-10)	1	
TMZ150 mg/m ² (day1-5,8-12)+IRN20 mg/m ² (day1-5,8-12)	1	1
TMZ150 mg/m ² (day8-12)+IRN40 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ200 mg/m ² (day8-12)+IRN50 mg/m ² (day1-5)	1	
TMZ250 mg/m ² (day1-3)+IRN50 mg/m ² (day1-3)	1	
TMZ250 mg/m ² (day1-5)+IRN50 mg/m ² (day1-5)	8	
③TMZ+IRN+ビンクリスチン (VCR)		
詳細不明	1	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN15 mg/m ² (day1-5,8-12)		
+VCR1.5 mg/m ² (day1,8)	1	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN20 mg/m ² (day1-5,8-12)		
+VCR1.5 mg/m ² (day1,8)	1	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+IRN50 mg/m ² (day1-5)		
+VCR1.5 mg/m ² (day1)	1	

IV-137

TMZ120 mg/m ² (day1-5)+IRN50 mg/m ² (day1-5) +VCR1.5 mg/m ² (day1)	1
TMZ125 mg/m ² (day1-5)+IRN50 mg/m ² (day1-5) +VCR1.5 mg/m ² (day1)	1
④TMZ+IRN+カルボプラチン (CBDCA)	
TMZ250 mg/m ² (day1-5)+IRN50 mg/m ² (day1-5) +CBDCA500 mg/m ² (day1)	3
TMZ250 mg/m ² (day1-5)+IRN50 mg/m ² (day1-5) +CBDCA500 mg/m ² (day1-2)	5
TMZ250 mg/m ² (day1-5)+IRN50 mg/m ² (day1-5) +CBDCA700 mg/m ² (day1-2)	1
⑤TMZ+IRN+エトポシド (ETP)	
TMZ130 mg/m ² (day1-3)+IRN40 mg/m ² (day1-3) +ETP100 mg/m ² (day1-3)	1
⑥TMZ+ノギテカン (Topo)	
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+Topo0.75 mg/m ² (day1-5)	1
TMZ100 mg/m ² (day1-5)+Topo1 mg/m ² (day1-5)	1
TMZ130 mg/m ² (day1-5)+Topo1 mg/m ² (day1-5)	1
TMZ140 mg/m ² (day1-5)+Topo1 mg/m ² (day1-5)	1
TMZ150 mg/m ² (day1-5)+Topo0.75 mg/m ² (day1-5)	7
TMZ150 mg/m ² (day1-5)+Topo1 mg/m ² (day1-5)	4
⑦TMZ+Topo+CBDCA	
TMZ150 mg/m ² (day1-3)+Topo1 mg/m ² (day1-3) +CBDCA150 mg/m ² (day1-3)	1
TMZ250 mg/m ² (day1-3)+Topo1 mg/m ² (day1-3) +CBDCA75 mg/m ² (day1-3)	1
⑧TMZ+Topo+メルファラン (MEL)	
TMZ250 mg/m ² (day1-5)+Topo4 mg/m ² (day1-5) +MEL70 mg/m ² (day1-3)	1
⑨TMZ+ETP	
TMZ30 mg/m ² (day1-14)+ETP40 mg/m ² (day1-21)	1
TMZ50 mg/m ² (day1-5)+ETP150 mg/m ² (day1-5)	1
TMZ75 mg/m ² (連日)+ETP75 mg/m ² (day1-14)	1
TMZ110 mg/m ² (day1-5)+ETP55 mg/m ² (day1-3)	1
TMZ150 mg/m ² (day1-5)+ETP25 mg/m ² (day1-12)	1
TMZ150 mg/m ² (day1-4)+ETP50 mg/m ² (day1-12)	1
TMZ150 mg/m ² (day1-5)+ETP50 mg/m ² (day1-12)	3
TMZ150 mg/m ² (day1-5)+ETP25 mg/m ² (day1-14)	3
⑩TMZ+ETP+VCR	

IV-137

TMZ75 mg/m²(連日)+ETP150 mg/m²(day1-3)

+VCR1.5 mg/m²(day1)

1

3. 有害事象

(1)全レジメンの有害事象 (n=189) 数値は実数で () 内は%

それぞれのレジメンの有害事象の最大グレード CTCAE ver4.0

有害事象	Grade						
	0	1	2	3	4	5	3以上
白血球減少	29 (15)	15 (8)	19 (10)	69 (37)	57 (30)	0	126 (67)
好中球減少	36 (19)	4 (2)	20 (11)	57 (30)	72 (38)	0	129 (68)
貧血	28 (15)	13 (7)	55 (29)	86 (46)	7 (4)	0	93 (49)
血小板減少	55 (29)	31 (16)	25 (13)	24 (13)	54 (29)	0	78 (41)
AST増加	72 (38)	78 (41)	25 (13)	11 (6)	3 (2)	0	14 (8)
ALT増加	79 (42)	70 (37)	23 (12)	14 (7)	3 (2)	0	17 (9)
クレアチニン増加	166 (87)	13 (7)	8 (4)	0	2 (1)	0	2 (1)
血中ビリルビン増加	176 (93)	7 (4)	3 (2)	3 (2)	0	0	3 (2)
発熱	134 (71)	35 (19)	17 (9)	2 (1)	1 (1)	0	3 (2)
発熱性好中球減少症	165 (87)	0	0	23 (12)	0	0	23 (12)
便秘	169 (89)	15 (8)	5 (3)	0	0	0	0
イレウス	186 (98)	0	2 (1)	1 (1)	0	0	1 (1)
下痢	109 (58)	47 (25)	24 (13)	9 (5)	0	0	9 (5)
口腔粘膜炎	167 (88)	12 (6)	7 (4)	3 (2)	0	0	3 (2)
嘔吐	128 (68)	50 (26)	9 (5)	2 (1)	0	0	2 (1)
悪心	105 (56)	49 (26)	30 (16)	5 (3)	0	0	5 (3)
頭痛	163 (86)	19 (10)	5 (3)	2 (1)	0	0	2 (1)

(2)代表的なレジメンにおける有害事象

①TMZ100 mg/m²(day1-5)+IRN20 mg/m² (day1-5,8-12) (n=24)

有害事象	Grade						
	0	1	2	3	4	5	3以上
白血球減少	3 (13)	1 (4)	0	15 (63)	5 (21)	0	20 (83)
好中球減少	3 (13)	0	1 (4)	14 (58)	6 (25)	0	20 (83)
貧血	4 (17)	2 (8)	12 (50)	6 (25)	0	0	6 (25)
血小板減少	8 (33)	8 (33)	5 (21)	1 (4)	2 (8)	0	3 (13)
AST増加	12 (50)	10 (42)	1 (4)	1 (4)	0	0	1 (4)
ALT増加	13 (54)	6 (25)	3 (13)	2 (8)	0	0	2 (8)
クレアチニン増加	23 (96)	1 (4)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	24 (100)	0	0	0	0	0	0
発熱	20 (83)	4 (17)	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	22 (92)			2 (8)	0	0	2 (8)
便秘	22 (92)	2 (8)	0	0	0	0	0
イレウス	23 (96)	0	0	1 (4)	0	0	1 (4)
下痢	11 (46)	6 (25)	3 (13)	4 (17)	0	0	4 (17)
口腔粘膜炎	23 (96)	0	1 (4)	0	0	0	0
嘔吐	17 (71)	5 (21)	2 (8)	0	0	0	0
悪心	14 (58)	4 (17)	6	0	0	0	0
頭痛	24 (100)	0	0	0	0	0	0

②TMZ150 mg/m² (day1-5)+IRN50 mg/m² (day1-5) (n=42)

有害事象	Grade						
	0	1	2	3	4	5	3以上
白血球減少	3 (7)	5 (12)	5 (12)	15 (36)	14 (33)	0	29 (69)
好中球減少	6 (14)	0	5 (12)	14 (33)	17 (40)	0	31 (74)
貧血	4 (10)	3 (7)	12 (29)	23 (55)	0	0	23 (55)
血小板減少	11 (26)	6 (14)	11 (26)	6 (14)	8 (19)	0	14 (33)
AST増加	16 (38)	20 (48)	4 (10)	2 (5)	0	0	2 (5)
ALT増加	19 (45)	17 (40)	5 (12)	1 (2)	0	0	1 (2)
クレアチニン増加	38 (90)	3 (7)	1 (2)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	40 (95)	2 (5)	0	0	0	0	0
発熱	31 (74)	4 (10)	4 (10)	2 (5)	1 (2)	0	3 (7)
発熱性好中球減少症	36 (86)			6 (14)	0	0	6
便秘	38 (90)	2 (5)	2 (5)	0	0	0	0
イレウス	41 (98)	0	1 (2)	0	0	0	0
下痢	13 (31)	18 (43)	10 (24)	1 (2)	0	0	1 (2)
口腔粘膜炎	33 (79)	4 (10)	4 (10)	1 (2)	0	0	1 (2)
嘔吐	23 (55)	15 (36)	3 (7)	1 (2)	0	0	1 (2)
悪心	18 (43)	13 (31)	8 (19)	3 (7)	0	3 (7)	3 (7)
頭痛	34 (81)	7 (17)	1 (2)	0	0	0	0

4. 重篤な有害事象

(1)TMZ との関連が否定できない死亡 0 例

(2)TMZ との関連が否定できないグレード 4 以上の非血液毒性 10 例

Staphylococcus epidermidis 菌血症 1 例

発熱 1 例

AST 増加 3 例*

ALT 増加 3 例*

クレアチニン増加 2 例**

*AST および ALT 増加については 3 例とも同一症例

**クレアチニン増加については、治療開始前より腹腔内出血、DIC を合併していた症例が 1 例、終末期で緩和的放射線照射を併用していた症例が 1 例)

(3) テモゾロミドとの関連が否定できない予期しないグレード 1-3 の有害事象でかつ 24 時間以上の入院/入院期間の延長が必要となるもの 4 例

腫瘍崩壊症候群 1 例

気胸 1 例*

胆のう結石 1 例*

記載なし 1 例

*気胸と胆のう結石は同一症例

5. 有効性

(1)全症例

完全奏効 (CR) が得られた

23 例 (10%)

部分完全奏効 (PR) が得られた	44 例 (18%)
-------------------	------------

安定 (SD) が得られた	86 例 (35%)
---------------	------------

有効 SD 期間 1-56 か月 中央値 6 か月

CR、PR、SD は得られなかった	73 例 (30%)
-------------------	------------

評価不能*	16 例 (7%)
-------	-----------

* 今後評価予定のため、終末期のため、転院して評価できなかった、などが含まれていた

(2)再発例に限定

完全奏効 (CR) が得られた	20 例 (10%)
-----------------	------------

部分完全奏効 (PR) が得られた	33 例 (16%)
-------------------	------------

安定 (SD) が得られた	75 例 (36%)
---------------	------------

有効 SD 期間 1-56 か月 中央値 6 か月

CR、PR、SD は得られなかった	66 例 (32%)
-------------------	------------

評価不能*	12 例 (6%)
-------	-----------

考察、まとめ

神経芽腫は小児がんのなかで約 10%程度を占め、高リスクの 3 年無病生存率は 30-40%程度と予後不良の疾患である。再発後の標準治療は確立されていない。

日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) 124 施設に対し、神経芽腫に対するテモゾロミド投与の実態調査をおこなった。77 施設より回答があった。59 施設で計 202 症例に対しテモゾロミド (TMZ) が投与されていた。

多くは神経芽腫再発もしくは難治例に対し使用されていたが、20%程度は高リスク神経芽腫の初発時より使用されていた。TMZ 開始年齢は 90%が 10 歳未満であった。複数の TMZ 含有レジメンで治療されている症例があり 202 例に対し 248 レジメン、計 1358 コースが実施されていた。同じレジメンを 56 コース実施されている症例もみられた。

投与方法としては、経口、注射がそれぞれ約半々であった。さまざまなレジメンが実施されていたが、TMZ の用量については、100 mg/m²/日および 150 mg/m²/日がそれぞれ 104 および 94 レジメンとなっており全体の 80%を占めていた。これらの多くは 5 日間投与で実施されていた。TMZ との併用化学療法剤としてはイリノテカン (IRN) が 80%を占めており、ノギテカンやエトポシドが続いた。数多くの種類のレジメンが実施されていたが、代表的なレジメンは、①TMZ100 mg/m² (day1-5) + IRN10 mg/m² (day1-5,8-12) (29 レジメン)、②TMZ100 mg/m² (day1-5) + IRN20 mg/m² (day1-5,8-12) (33 レジメン)、③TMZ150 mg/m² (day1-5) + IRN50 mg/m²(day1-5) (51 レジメン) であった。

有害事象としては血液毒性が強く出現しており、グレード 3 以上の白血球減少および好中球減少はそれぞれ約 70%にみられた。発熱性好中球減少症は 12%にみられた。アスペルギルス肺炎や *Staphylococcus epidermidis* 菌血症を合併した症例もみられ、感染に注意が必要と考えられた。グレード 3 以上の貧血および血小板減少はそれぞれ 49%および 41%であった。グレード 4 以上の非血液毒性として、AST および ALT 増加、クレアチン増加がそれぞれ 3 例および 2 例にみられた。クレアチニン増加をきたした症例について

はTMZ投与前より終末期で全身状態不良であり原疾患の影響が強かったとのコメントであった。TMZとの関連が否定できない死亡は0例であった。代表的なレジメンについて有害事象は全体の有害事象と比較してその頻度に大きな差はみられなかった。

有効性については、28%に奏効（CR+PR）を認め、安定（SD）も35%にみられた。有効SD期間の中央値は6か月であり、56か月もSDを維持できた症例もみられた。また再発例に限定して有効性を解析したが大きな違いは認めなかった。

予後が非常に不良である再発難治神経芽腫において、TMZの投与はおおむね問題なく実施されており、かつ有効性は十分あると考えられた。

（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）再発・難治性神経芽腫

主に本剤と他の抗悪性腫瘍剤（イリノテカン）との併用については診療ガイドラインにおいて再発・難治性の神経芽腫に対する治療選択肢の一つとして推奨されている（資料19,46,48）。またその他の抗悪性腫瘍剤（イリノテカン、トポテカン）との併用で実施された海外・国内臨床試験でも再発・難治性神経芽腫に有効性が示唆されている（資料9,20,21,12）。国内での使用実績では他の抗悪性腫瘍剤（イリノテカン）との併用で再発・難治性神経芽腫に使用され奏効例も確認されていることから、下記の効能・効果を設定した（資料38,39,40,41,42）。

＜要望用法・用量について＞

1）○テモダールカプセル 20 mg・テモダールカプセル 100 mg・テモゾロミド錠 20 mg・テモゾロミド錠 100 mg

再発又は難治性神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100mg/m²を1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する
これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。

○テモダール点滴静注用 100 mg

再発又は難治性神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100mg/m²を1日1回連日5日間投与し、16日間以上休薬する。
これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

テモゾロミド単独の小児患者でのMTDは200～215 mg/m²を1日1回連日5日間、経口投与とされている（資料50,51）。また本邦の悪性神経膠腫の用法・用量は再発例において1回150 mg/m²を1日1回連日5日間、経口投与し、23日間休薬する。この28日を1クールとし、次クールで1回200 mg/m²に増量できるとされている。また小児を含め再発又は難治性のユーイング肉腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100 mg/m²を1日1回連日5日間、経口投与し、16日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量するとされ、本邦の小児においても本療法の安全性が確認されている（資料1、2、3）。

以上とほぼ同様の効能・効果、用法・用量で米国、EU 及び豪州では 3 歳以上の小児でテモゾロミドの適応が得られている（資料 14, 15, 16, 17, 18）。

一方海外の診療ガイドラインではイリノテカンとの併用で本剤 100 mg/m²を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する方法が推奨されている（資料 19, 47）。トポテカン併用で本剤 150 mg/m²を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する方法が推奨されている（資料 19）。本邦において再発又は難治性のユーイング肉腫の場合「イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100mg/m²を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とされており、また国内での使用実績でもイリノテカンとの併用で本剤 100～150 mg/m²を 1 日 1 回連日 5 日間投与が頻用されている。（臨床使用実態の項参照）。

以上をふまえ小児血液・がん専門医等小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により患者および併用レジメン選択が適切になされることを前提に、再発又は難治性のユーイング肉腫と同一の用法・用量を設定した。

またテモダール点滴静注用に関しては経口投与のカプセル剤と生物学的同等性が示されている（資料 1, 2）。また米国、EU および豪州において 3 歳以上の小児に対してカプセル剤と同じ用量で適応が得られている事（資料 14, 15, 16, 17, 18）から今回の申請においてもカプセル剤と同じ効能・効果、用量で取り扱うこととした。カプセル剤、錠剤の嚥下が困難な幼少児の治療において極めて有用な選択肢となり得る。

<臨床的位置づけについて>

1) 米国・本邦の診療ガイドラインで再発・難治性神経芽腫への投与が推奨されていることから再発・難治例における標準レジメンと捉えられていると考えられる。一方本邦で小児悪性固形腫瘍に適応となっている薬剤はほとんどが初発治療として使用されており、再発治療としての標準的なレジメンは（初発時に用いられていない場合）イホスファミド＋エトポシド±カルボプラチンがあげられるのみである。そのため未使用薬である本剤とトポイソメラーゼ阻害剤（イリノテカン、トポテカン、エトポシド）の併用は本邦でも再発・難治例治療の標準レジメンの一つとなる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 海外臨床試験成績、国内臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人再発・難治性神経芽腫に対する本薬の有効性は明らかである。

また、安全性について、再発難治性ユーイング肉腫での承認にあるように他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬 1 日 1 回 100～150 mg/m² 5 日間連日内服(21～28 日間間隔)で発現した有害事象は、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する。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) テモダールカプセル インタビューフォーム

2) テモゾロミド錠 インタビューフォーム

3) テモダール点滴静注用 インタビューフォーム

4) Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B, Dau D, Manzitti C, Conte M, Casale F, Viscardi E, Bianchi M, D'Angelo P, Zanazzo GA, Luksch R, Favre C, Tamburini A, Haupt R. 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.

5) London WB, Castel V, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, Berthold F, Nakagawara A, Ladenstein RL, Iehara T, Matthay KK. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. J Clin Oncol. 2011;29(24):3286-92.

6) Basta NO, Halliday GC, Makin G, Birch J, Feltbower R, Bown N, Elliott M, Moreno L, Barone G, Pearson AD, James PW, Tweddle DA, McNally RJ. Factors associated with recurrence and survival length following relapse in patients with neuroblastoma. Br J Cancer. 2016;115(9):1048-57.

7) London WB, Bagatell R, Weigel BJ, Fox E, Guo D, Van Ryn C, Naranjo A, Park JR. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. Cancer. 2017;123(24):4914-23.

8) Moreno L, Rubie H, Varo A, Le Deley MC, Amoroso L, Chevance A, Garaventa A, Gambart M, Bautista F, Valteau-Couanet D, Geoerger B, Vassal G, Paoletti X, Pearson AD. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPEN European phase II clinical trials. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(1):25-31.

9) Rubie H, Chisholm J, Defachelles AS, Morland B, Munzer C, Valteau-Couanet D, Mosseri V, Bergeron C, Weston C, Coze C, Auvrignon A, Djafari L, Hobson R, Baunin C, Dickinson F, Brisse H, McHugh K, Biassoni L, Giammarile F, Vassal G. Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a joint Société Française des Cancers de l'Enfant and United Kingdom Children Cancer Study Group-New Agents Group Study. J Clin Oncol. 2006;24(33):5259-64.

10) Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. J Clin Oncol. 2006;24(33):5271-6.

- 1 1) 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;29(2):208-13.
- 1 2) Di Giannatale A, Dias-Gastellier N, Devos A, Mc Hugh K, Boubaker A, Courbon F, Verschuur A, Ducassoul S, Malekzadeh K, Casanova M, Amoroso L, Chastagner P, Zwaan CM, Munzer C, Aerts I, Landman-Parker J, Riccardi R, Le Deley MC, Geoerger B, Rubie H. Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: a European Innovative Therapies for Children with Cancer-SIOP-European Neuroblastoma study. *Eur J Cancer.* 2014;50(1):170-7.
- 1 3) Mody R, Naranjo A, Van Ryn C, Yu AL, London WB, Shulkin BL, Parisi MT, Servaes SE, Diccianni MB, Sondel PM, Bender JG, Maris JM, Park JR, Bagatell R. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):946-57.
- 1 4) 米国テモダール添付文章
- 1 5) EU テモダール添付文章
- 1 6) EU テモダール添付文章
- 1 7) 加国テモダール添付文章
- 1 8) 豪州テモダール添付文章
- 1 9) 英国 再発・難治性神経芽腫診療ガイドライン
- 2 0) Wagner LM, Villablanca JG, Stewart CF, Crews KR, Groshen S, Reynolds CP, Park JR, Maris JM, Hawkins RA, Daldrop-Link HE, Jackson HA, Matthay KK. 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.
- 2 1) Rubie H, Geoerger B, Frappaz D, Schmitt A, Leblond P, Ndiaye A, Aerts I, Le Deley MC, Gentet JC, Paci A, Chastagner P, Dias N, Djafari L, Pasquet M, Chatelut E, Landman-Parker J, Corradini N, Vassal G. Phase I study of topotecan in combination with temozolomide (TOTEM) in relapsed or refractory paediatric solid tumours. *Eur J Cancer.* 2010;46(15):2763-70.
- 2 2) Garaventa A, Luksch R, Biasotti S, Severi G, Pizzitola MR, Viscardi E, Prete A, Mastrangelo S, Podda M, Haupt R, De Bernardi B. A phase II study of topotecan with vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory neuroblastoma. *Cancer.* 2003;98(11):2488-94.
- 2 3) Donfrancesco A, Jenkner A, Castellano A, Ilari I, Milano GM, De Sio L, Cozza R, Fidani P, Deb G, De Laurentis C, Inserra A, Dominici C. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) as front-line, topotecan/cyclophosphamide as

second-line and oral temozolomide as third-line treatment for advanced neuroblastoma over one year of age. *Acta Paediatr Suppl.* 2004;93(445):6-11.

2 4) Geoerger B, Vassal G, Doz F, O'Quigley J, Wartelle M, Watson AJ, Raquin MA, Frappaz D, Chastagner P, Gentet JC, Rubie H, Couanet D, Geoffray A, Djafari L, Margison GP, Pein F. Dose finding and O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase study of cisplatin combined with temozolomide in paediatric solid malignancies. *Br J Cancer.* 2005;93(5):529-37.

2 5) De Sio L, Milano GM, Castellano A, Jenkner A, Fidani P, Dominici C, Donfrancesco A. Temozolomide in resistant or relapsed pediatric solid tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(1):30-6.

2 6) Jakacki RI, Hamilton MG, Gilbertson RJ, Blaney SM, Tersak J, Krailo MD, Ingle AM, Voss SD, Dancey JE, Adamson PC. Pediatric phase I and pharmacokinetic study of erlotinib followed by the combination of erlotinib and temozolomide: a Children's Oncology Group Phase I Consortium Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(30):4921-7.

2 7) Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. High-dose carboplatin-irinotecan-temozolomide: treatment option for neuroblastoma resistant to topotecan. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(3):403-8.

2 8) Kushner BH, Modak S, Kramer K, Basu EM, Roberts SS, Cheung NK. 5-day/5-drug myeloablative outpatient regimen for resistant neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(5):642-5.

2 9) Wagner L, Turpin B, Nagarajan R, Weiss B, Cripe T, Geller J. Pilot study of vincristine, oral irinotecan, and temozolomide (VOIT regimen) combined with bevacizumab in pediatric patients with recurrent solid tumors or brain tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(9):1447-51.

3 0) Bagatell R, Norris R, Ingle AM, Ahern C, Voss S, Fox E, Little AR, Weigel BJ, Adamson PC, Blaney S. Phase 1 trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(5):833-9.

3 1) DuBois SG, Marachelian A, Fox E, Kudgus RA, Reid J, MGroshen S, Malvar J, Bagatell R, Wagner L, Maris JM, Hawkins R, Courtier J, Lai H, Goodarzian F, Shimada H, Czarnecki S, Tsao-Wei D, Matthay KK, Mosse YP. Phase I Study of the Aurora A Kinase Inhibitor Alisertib in Combination With Irinotecan and Temozolomide for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A NANT (New Approaches to Neuroblastoma Therapy) Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1368-75.

3 2) Mitchell D, Bergendahl G, Ferguson W, Roberts W, Higgins T, Ashikaga T, DeSarno M, Kaplan J, Kraveka J, Eslin D, Werff AV, Hanna GK, Sholler GL. A Phase 1 Trial of TPI 287 as a Single Agent and in Combination With Temozolomide in

Patients with Refractory or Recurrent Neuroblastoma or Medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(1):39-46.

3 3) Federico SM, McCarville MB, Shulkin BL, Sondel PM, Hank JA, Hutson P, Meagher M, Shafer A, Ng CY, Leung W, Janssen WE, Wu J, Mao S, Brennan RC, Santana VM, Pappo AS, Furman WL. A Pilot Trial of Humanized Anti-GD2 Monoclonal Antibody (hu14.18K322A) with Chemotherapy and Natural Killer Cells in Children with Recurrent/Refractory Neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(21):6441-9.

3 4) Modak S, Kushner BH, Basu E, Roberts SS, Cheung NK. Combination of bevacizumab, irinotecan, and temozolomide for refractory or relapsed neuroblastoma: Results of a phase II study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(8).

3 5) DuBois SG, Mosse YP, Fox E, Kudgus RA, Reid JM, McGovern R, Groshen S, Bagatell R, Maris JM, Twist CJ, Goldsmith K, Granger MM, Weiss B, Park JR, Macy ME, Cohn SL, Yanik G, Wagner LM, Hawkins R, Courtier J, Lai H, Goodarzian F, Shimada H, Boucher N, Czarnecki S, Luo C, Tsao-Wei D, Matthay KK, Marachelian A. Phase II Trial of Alisertib in Combination with Irinotecan and Temozolomide for Patients with Relapsed or Refractory Neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2018;24(24):6142-9.

3 6) Büyükkapu Bay S, Kebudi R, Görgün O, Zülfikar B, Darendeliler E, Çakır FB. Vincristine, irinotecan, and temozolomide treatment for refractory/relapsed pediatric solid tumors: A single center experience. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(6):1343-8.

3 7) Mody R, Yu AL, Naranjo A, Zhang FF, London WB, Shulkin BL, Parisi MT, Servaes SE, Diccianni MB, Hank JA, Felder M, Birstler J, Sondel PM, Asgharzadeh S, Glade-Bender J, Katzenstein H, Maris JM, Park JR, Bagatell R. Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2020;38(19):2160-9.

3 8) 児玉 祐一, 岡本 康裕, あべ松 貴成, 中川 俊輔, 倉内 宏一郎, 西川 拓朗, 田邊 貴幸, 新小田 雄一, 河野 嘉文. 難治性固形腫瘍に対するイリノテカン・テモゾロミド併用療法. *日本小児血液・がん学会雑誌*. 2016;52(5):405-8.

3 9) 中村 こずえ, 椿 英晴, 加賀 文彩, 荻田 佳織, 佐藤 恭弘, 越智 琢司, 林 美佳智, 泉 陽一, 豊田 彰史, 小山 隆之, 小川 富雄, 菊地 陽. 神経芽腫の中樞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. *日本小児血液・がん学会雑誌*. 2012;49(4):507-11.

4 0) 藤澤 建志, 渡邊 達夫, 倉田 敬, 齋藤 章治, 坂下 一夫. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography(FDG-PET)検査が治療反応性評価に有用であった神経芽腫の1例. *長野県立こども病院医学雑誌*. 2018;1(1):29-32.

4 1) 大戸 佑二, 設楽 利二, 成相 宏樹, 鹿子生 祥子, 梶田 とも, 谷内 真由美, 島村 圭一, 佐藤 吉壮, 志関 孝夫, 難波 貞夫. 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.

42)

42-1. 椿 英晴, 吾妻 大輔, 加賀 文彩, 荻田 佳織, 小山 隆之, 林 美佳智, 中村 こずえ, 志賀 勝秋, 小川 富雄, 菊地 陽. 神経芽腫の中枢神経再発に対するIrinotecan+Temozolomide療法の効果. 小児がん. 2010;47(プログラム・総会号):246.

42-2. 山田 愛, 木許 泰宏, 澤 大介, 下之段 秀美, 児嶋 ひとみ, 上村 幸代, 盛武 浩, 布井 博幸, 横上 聖貴, 竹島 秀雄, 楠原 和朗, 田村 正三, 岡本 康裕, 河野 嘉文. テモゾロマイドが著効し長期寛解を維持している中枢神経系再発進行神経芽腫例. 小児がん. 2011;48(プログラム・総会号):285.

42-3. 神田 香織, 小関 道夫, 木村 豪, 船戸 道德, 折居 建治, 松井 永子, 加藤 善一郎, 深尾 敏幸, 近藤 直実. Irinotecan+Temozolomide療法を施行した乳児期発症神経芽腫の1例. 小児がん. 2011;48(プログラム・総会号):285.

42-4. 若松 研弥, 武藤 正彦. テモダールによる薬疹の1例. 日本皮膚科学会雑誌. 2011;121(11):2297.

42-5. 田中 千賀, 鈴木 孝二, 山本 裕輝, 河本 博, 細野 亜古, 牧本 敦. 国立がん研究センター中央病院での再発神経芽腫の治療成績. 小児がん. 2011;48(プログラム・総会号):283.

42-6. 坂口 大俊, 高橋 義行, 土居崎 小夜子, 村松 秀城, 濱 麻人, 嶋田 明, 小島 勢二, 金子 健一郎, 安藤 久實. 小児難治性固形腫瘍におけるテモゾロミド・イリノテカン併用療法の安全性と有用性の検討. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2012;49(4):549.

42-7. 近藤 舞子, 加藤 善章, 片岡 智美, 鳥本 真由美, 矢田 郁実, 村松 秀城, 坂口 大俊, 高橋 義行, 小島 勢二, 山田 清文. 小児難治性固形腫瘍におけるテモゾロミド+イリノテカン療法の副作用発現状況に関する調査. 日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・公益財団法人がんの子どもを守る会公開シンポジウムプログラム総会号. 2013;55回・11回・18回:310.

42-8. 坂口 大俊, 高橋 義行, 川島 希, 成田 敦, 土居崎 小夜子, 村松 秀城, 濱 麻人, 中西 康詞, 小野 靖之, 金子 健一郎, 小島 勢二. 再発難治神経芽腫に対するテモゾロミド+イリノテカンによるサルベージ療法. 日本小児血液・がん学会学術集会・日本小児がん看護学会・公益財団法人がんの子どもを守る会公開シンポジウムプログラム総会号. 2013;55回・11回・18回:213.

42-9. 久米 庸平, 佐野 秀樹, 大原 喜裕, 藁谷 朋子, 小林 正悟, 赤井畑 美津子, 細矢 光亮, 菊田 敦. 多発肺転移を合併する神経芽腫の1例. 日本小児科学会雑誌. 2014;118(5):880.

42-10. 山田 愛, 木許 恭宏, 澤 大介, 下之段 秀美, 児嶋 ひとみ, 上村 幸代, 盛武 浩, 布井 博幸, 横上 聖貴, 竹島 秀雄, 楠原 和朗, 田村 正三. 中枢神経系再発後に長期寛解を維持している進行神経芽腫例. 日本小児科学会雑誌. 2014;118(4):710.

42-11. Nishio Nobuhiro, Sakaguchi Hiroto, Takahashi Yoshiyuki, Kojima Daiei, Murakami Norihiro, Suzuki Kyogo, Taniguchi Eriko, Akita Nobuhiro, Kamei Michi, Sekiya Yuko, Kawashima Nozomu, Narita Atsushi, Muramatsu Hideki, Hama

- Asahito, Kojima Seiji. Salvage chemotherapy combining temozolomide plus irinotecan for refractory or relapsed neuroblastoma. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2015;52(4):219.
- 42-12. 仁谷 千賀, 石井 裕子, 中村 さやか, 中野 嘉子, 岡田 恵子, 藤崎 弘之, 原 純一. High-dose temozolomide combined with CPT-11 for pediatric refractory or relapsed solid tumors. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2015;52(4):227.
- 42-13. 赤井畑 美津子, 大原 喜裕, 藁谷 朋子, 細矢 光亮, 小林 正悟, 望月 一弘, 佐野 秀樹, 菊田 敦. Vincristine、Irinotecan、Temozolomide 療法を施行した神経芽細胞腫 stage IV の 2 例. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2015;52(4):374.
- 42-14. 長野 智那, 後藤 芳充, 笠原 克明. 神経芽腫 stage4 のため化学療法、放射線治療、臍帯血移植を施行後に腎機能障害とファンコニー症候群を呈した 1 例. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2016;29(1Suppl.):123.
- 42-15. 田上 和憲, 高橋 義行, 坂口 大俊, 羽田野 ちひろ, 川島 希, 成田 敦, 土居崎 小夜子, 村松 秀城, 濱 麻人, 小島 勢二, 金子 健一郎, 安藤 久實. イリノテカン+テモゾロミド療法により多発骨・骨髄転移の消失をみた再発神経芽腫の 8 歳女児. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2016;52(5):466.
- 42-16. Isshiki Kyohei, Kiyotani Chikako, Matsukawa Yukihiro, Sugawa Masahiro, Mizuno Takanori, Tsujimoto Shinichi, Sakamoto Kenichi, Uchiyama Meri, Osumi Tomoo, Shioda Yoko, Kato Motohiro, Terashima Keita, Tomizawa Daisuke, Hishiki Tomoro, Yoshioka Takako, Fuji Hiroshi, Miyazaki Osamu, Kitamura Masayuki, Matsumoto Kimikazu. Temozolomide(TMZ) and irinotecan(IRN) as a maintenance therapy for MYCN non-amplified high-risk neuroblastoma. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2019;56(4):267.
- 42-17. 大石 裕美子, 三輪 点, 波多野 まみ, 尾原 健太郎, 森本 佑紀奈, 伊藤 淳平, 吉田 一成. 中枢神経原発の小児神経節芽細胞腫の一例. Brain Tumor Pathology. 2019;36(Suppl.):105.
- 4 3) Ogawa A, Kawamoto H, Saito Oba M, Hosono A, Kosaka Y, Hara J, Ishida Y, Yamada K, Koh K, Okamoto Y, Mugishima H, Kikuta A, Taga T. A combination chemotherapy, temozolomide (TMZ) with etoposide (VP), in relapsed or refractory pediatric solid cancer: Preliminary report of randomized phase II study of two different outpatient setting regimens (rPII). J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 10055)
- 4 4) 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.
- 4 5) Moreno L, Rubie H, Varo A, Le Deley MC, Amoroso L, Chevance A, Garaventa A, Gambart M, Bautista F, Valteau-Couanet D, Geoerger B, Vassal G, Paoletti X, Pearson AD. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPEN European phase II clinical trials. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(1):25-31.

- 4 6) Brodeur GM, Hogarty MD, Bagatell R, Mosse YP, Maris JM. Principles and Practice of Pediatric Oncology. seventh ed: p780 Wolters Kluwer; 2016.
- 4 7) PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Neuroblastoma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated <12/02/2020>. Available at: <https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq>. Accessed <12/02/2020>. [PMID: 26389190]
- 4 8) 家原 知子, 七野 浩之, 檜山 英三, 松本 公一, 米田 光宏. 小児がん診療ガイドライン 2016 年版. 日本小児血液・がん学会 編: 金原出版; 2016.
- 4 9) Nicholson HS, Krailo M, Ames MM, Seibel NL, Reid JM, Liu-Mares W, Vezina LG, Ettinger AG, Reaman GH. Phase I study of temozolomide in children and adolescents with recurrent solid tumors: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol. 1998;16(9):3037-43.
- 5 0) Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, Houghton PJ, Fuller CE, McCarville MB, Goldsby RE, Albritton K, Stewart CF, Santana VM. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2004;10(3):840-8.