

(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

<b>要 望 者</b> (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 checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; 神経芽腫の会 ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
<b>要望する医薬品</b>	<b>成 分 名</b> (一 般 名)	イリノテカン塩酸塩水和物
	<b>販 売 名</b>	イリノテカン塩酸塩水和物 / カンプト点滴静注 40mg,100mg、トポテシン点滴静注 40mg,100mg
	<b>会 社 名</b>	ヤクルト本社 (カンプト)、アルフレッサファーマ (トポテシン)
	<b>国内関連学会</b>	(選定理由)
	<b>未承認薬・適応外薬の分類</b> (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
<b>要望内容</b>	<b>効能・効果</b> (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
	<b>用法・用量</b> (要望する用法・用量について記載する。)	テモゾロミドとの併用にて <b>50 mg/m<sup>2</sup> を day 1-5 に点滴静注、21 日毎</b> <b>テモゾロミド 100 mg/m<sup>2</sup>/日 day1~5</b>
	<b>備 考</b>	(特記事項等) 塩酸イリノテカン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、 <b>20 mg/m<sup>2</sup> を5日間連日点滴静注する。</b> 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 <b>50 mg/m<sup>2</sup> を day 1-5 に点滴静注、21 日毎の適応追加を要望する。</b> IV-137 のテモゾロミドとの併用の要望である。

		<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 50 人 <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) ●効能または効果 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)、結腸・直腸癌(手術不能又は再発)、乳癌(手術不能又は再発)、有棘細胞癌、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)、小児悪性固形腫瘍、治癒切除不能な腭癌 ●用法及び用量 (1) 小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌(手術不能又は再発)及び有棘細胞癌は A 法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌(手術不能又は再発)は A 法又は B 法を使用する。また、悪性リンパ腫(非ホジキンリンパ腫)は C 法を、小児悪性固形腫瘍は D 法を、治癒切除不能な腭癌は E 法を使用する。 A 法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、100 mg/m <sup>2</sup> を 1 週間間隔で 3~4 回点滴静注し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1クールとして、投与を繰り返す。 B 法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、150 mg/m <sup>2</sup> を 2 週間間隔で 2~3 回点滴静注し、少なくとも 3 週間休薬する。これを 1クールとして、投与を繰り返す。 C 法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に 1 日 1 回、40 mg/m <sup>2</sup> を 3 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2~3 回繰り返し、少なくとも 2 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、A~C 法の投与量は、年齢、症状により適宜増減する。 D 法:イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、20 mg/m <sup>2</sup> 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。	

	<p>E法：イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、180 mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</p> <p>なお、D法及びE法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>(2) A法、B法及びE法では、本剤投与時、投与量に応じて500 mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、90分以上かけて点滴静注する。C法では、本剤投与時、投与量に応じて250 mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。D法では、本剤投与時、投与量に応じて100 mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。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。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠） 小児悪性固形腫瘍で難治性のものは、ほぼ治癒が不能と考えられ、生命に重大な影響があることは明らかである。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>NCCNガイドラインにて、高リスク神経芽腫に対する橋渡し療法としてテモゾロミド・イリノテカン・ジヌツキシマブ・サルグラモスチム併用療法（免疫化学療法）が標準治療として記載されている。これらのイリノテカン単剤・併用療法において、イリノテカンは20 mg/m<sup>2</sup> 5日間連日点滴静注を1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する方法とともに、50 mg/m<sup>2</sup> を day 1-5 に点滴静注、21日毎に使用する方法も使用されている。以上より、医療上の有用性の区分は「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」に該当すると考えた。</p> <p>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1、2）。テモゾロミド単剤ではこのような症例</p>

	<p>に対する奏効率は 20±8%、生存率の中央値は 16.1±4.3%(資料 3)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 4、5) であり、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 6)。</p>
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可                      <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>
備考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[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	
	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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕			
		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	① NCCN Guidelines Version 1.2024 ② Physician Data Query (PDQ) [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US).
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① 再発難治性高リスク神経芽腫 ② 再発高リスク神経芽腫	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	① chemoimmunotherapy regimen combining anti-GD2 monoclonal antibody with chemotherapy or participation in clinical trials for patients with first relapse. CHEMOIMMUNOTHERAPY (may be used as bridging therapy) ・ Temozolomide 100 mg/m <sup>2</sup> /dose PO Day 1-5 ・ <u>Irinotecan 50 mg/m<sup>2</sup>/dose IV over 90 min Day 1-5</u> ・ Dinutuximab 17.5 mg/m <sup>2</sup> /day IV Day 2-5 ・ Sargramostim 250 µg/m <sup>2</sup> /dose SQ Day 6-12	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Regimen repeated every 21 days</li> </ul> <p>② ・初発時に高リスクに分類された患者において再発または不応性の神経芽腫に対する治療の選択肢には以下のものがある：免疫療法を併用する化学療法。テモゾロミド、<u>イリノテカン</u>、およびジヌツキシマブ。</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>① ・ Mody R, Yu AL, Naranjo A, et al. 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;38:2160-2169. (資料7)</p> <p>・ Mody R, Naranjo A, Van Ryn C, et al. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COGANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017;18:946-957. (資料6)</p> <p>② ①と同様</p>
	備考	
英国	ガイドライン名	<p>CHILDREN'S CANCER AND LEUKAEMIA GROUP(CCLG)NEUROBLASTOMA SPECIAL INTEREST GROUP</p> <p>Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>再発・難治性神経芽腫</p> <p>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</p>

		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/m <sup>2</sup> /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(併用; テモゾロミド 100 mg/m <sup>2</sup> /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
	ガイドラインの根拠論文	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 4)  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5)  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8)
	備考	
独国	ガイドライ	調査したが客観的資料を発見できず。

		ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	調査したが客観的資料を発見できず。
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	小児がん診療は米国と同様。
		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	調査したが客観的資料を発見できず。	
	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)		

	る記載箇所)	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) 文献検索：PubMedにて、以下の検索式を用いて検索したところ、それぞれ記載の件数であった。それらを統合して検討し、イリノテカン 50mg/m<sup>2</sup> を 5 日間で使用され、臨床試験は第Ⅱ相試験より後期のもの 10 件と日本人が関連する臨床試験および症例報告 3 件を選択した。

irinotecan AND pediatric cancer 420 件

上記を”clinical trials”で limit 116 件

irinotecan AND neuroblastoma 171 件

上記を”clinical trials”で limit 55 件

<海外における臨床試験等>

- 1) Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007 Oct 10;25(29):4622-7. (資料 9)

不応性の小児固形腫瘍が対象、イリノテカンの有効性検証のための第Ⅱ相試験。主要評価項目は奏効率、副次的評価項目は毒性、薬物動態、遺伝子多型との関係。181 例登録、171 例が適格。イリノテカン 50 mg/m<sup>2</sup>/日を 5 日間、3 週毎に投与した。161 例が有効性評価可能で、肝芽腫の 1 例が完全寛解、部分寛解は、髄芽腫 4 例、横紋筋肉腫 1 例、神経芽腫 1 例、ジャーミノーマ 1 例で、奏効割合は 5%にとどまった。79 例の薬物動態データの解析では、UGT1A1 遺伝子多型と毒性又は薬物動態パラメータの間には相関を認めなかった。

- 2) 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 Apr 1;42(10):1135-1145. (資料 10)

対象は再発・治療抵抗性の神経芽腫。テモゾロミド単剤 (T) 療法、イリノテカン・テモゾロミド併用 (IT) 療法、トポテカン・テモゾロミド併用 (TT) 療法の中から、最良のバックボーン化学療法レジメンの同定と、ベバシズマブ追加の役割を確立するための無作為化第Ⅱ相試験。主要評価項目は最初の 6 コースにおける全奏効(完全奏効または部分奏効)率 (ORR)、副次的評価項目は安全性、無増悪生存期間 (PFS)、全生存

期間 (OS) であった。160 例の適格患者がランダム化された。IT 療法ではテモゾロミド 100 mg/m<sup>2</sup>/日とイリノテカン 50mg/m<sup>2</sup>/日を 5 日間投与された。T 療法に 36 例、T 療法にベバシズマブを追加した治療 (BT) に 34 例、IT 療法に 30 例、IT 療法にベバシズマブを追加した治療 (BIT) に 30 例が登録された。うち評価可能例は T 群 31 例、BT 群 30 例、IT 群 31 例、BIT 群 29 例であった。イリノテカンを含まない群 (T 群+BT 群) では ORR は 21% [95%CI、12~34]、1 年 PFS 推定値は 0.30 [95%CI、0.19~0.42]、イリノテカンを含む群 (IT 群+BIT 群) では ORR は 20% [95%CI、11~32]、1 年 PFS 推定値は 0.53 [95%CI、0.39~0.64] であった。イリノテカン投与群では、グレード 3 以上の消化管関連の有害事象が増加し、その主なものは 8 例 (13%) の下痢であった。テモゾロミドにイリノテカンを追加することにより奏効率は高くならなかったが、PFS は改善傾向を示した。

- 3) Combination of bevacizumab, irinotecan, and temozolomide for refractory or relapsed neuroblastoma: Results of a phase II study. *od Cancer*. 2017 Aug;64(8):10.1002/pbc.26448. (資料 11)

対象は測定可能/評価可能な病変のある難治性または再発高リスク神経芽腫。標準的な救済化学療法であるイリノテカン+テモゾロミド (IT) 療法にベバシズマブを追加した BIT 療法の有用性を検討するための第 II 相試験。主要評価項目は 4 サイクル後の全奏効 (完全奏効または部分奏効) 率 (ORR)、副次的評価項目は毒性と生存率の評価であった。33 例 (難治 9 例、再発 24 例) の症例が登録され、23 例が有用性の評価対象となった。ベバシズマブ 15 mg/kg を 1 日目と 15 日目に、イリノテカン 50 mg/m<sup>2</sup>/日とテモゾロミド 150 mg/m<sup>2</sup>/日を 4 日目から 8 日目に投与した。23 例中、PR/CR を達成したのは 1 例のみであった。無増悪生存期間中央値は 7.7±1.7 ヲ月、全生存期間中央値は 31.5±5.6 ヲ月であった。毒性は予想された範囲内で、グレード 4 の毒性は好中球減少 (30%) と血小板減少 (24%)、グレード 3 の毒性は肝トランスアミナーゼ (15%)、蛋白尿 (9%)、下痢 (3%) であった。BIT の忍容性は良好であったが、ベバシズマブを追加しても、IT の過去のデータと比較して奏効率は改善しなかった。

- 4) 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 Jul;18(7):946-957. (資料 6)

対象は再発または難治性の神経芽腫。再発難治性神経芽腫に対して有効性が示されており、許容可能な毒性プロファイルから新規薬剤の研究のための優れたバックボーンとなっているイリノテカンとテモゾロミドの併用療法にテムシロリムスまたはジヌツキシマブを追加することにより

有効性が改善するかを検討するための第Ⅱ相比較試験。主要評価項目は6コース後の全奏効（完全奏効または部分奏効）率（ORR）であった。1日目から5日目にテモゾロミド 150 mg/m<sup>2</sup>/日とイリノテカン 50 mg/m<sup>2</sup>/日の投与とともに、テムシロリムス群（TEM 群）では1日目と8日目にテムシロリムス 35 mg/m<sup>2</sup>/日、ジヌツキシマブ群（DIN 群）では2～5日目にジヌツキシマブ 17.5 mg/m<sup>2</sup>/日、6～12日目に顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 250 μg/m<sup>2</sup>/日を投与した。TEM 群には18例、DIN 群には17例が割り付けられた。奏効率はTEM 群 6% [95%CI、0.0～16.1]、DIN 群 53% [95%CI、29.2～76.7] であり、1年無増悪生存率はTEM 群 24.7% [95%CI、0.0～49.0]、DIN 群 76.5% [95%CI、56.3～96.7] であった。プロトコール治療に起因する死亡は発生しなかった。イリノテカン/テモゾロミド/ジヌツキシマブ併用療法（DIT 療法）は、再発または難治性の神経芽腫患者において顕著な抗腫瘍活性を示すことが示された。

- 5) Phase II Trial of Alisertib in Combination with Irinotecan and Temozolomide for Patients with Relapsed or Refractory Neuroblastoma. Clin Cancer Res. 2018 Dec 15;24(24):6142-6149. (医療 12)

対象は再発または難治性の神経芽腫。テモゾロミド・イリノテカン・アリセルチブの有効性を評価する第Ⅱ相試験。主要評価項目は最良客観的奏効率、探索的評価項目は毒性、奏効、および無増悪生存（PFS）であった。1日目から5日目にテモゾロミド 100 mg/m<sup>2</sup>/日とイリノテカン 50 mg/m<sup>2</sup>/日投与とともに、1日目から7日目にアリセルチブ 60 mg/m<sup>2</sup>/日を投与した。登録症例は20例、評価可能症例は19例であった。21%で部分奏効が認められ、1年PFS率は全体では34% [95%CI、22～46] であったが、MYCN増幅のある群では10% [95%CI、1～19]、MYCN増幅のない患者では47% [95%CI、37～57] と差を認めた。血液毒性が最も一般的な有害事象であった。テモゾロミド・イリノテカン・アリセルチブ併用療法は、再発または難治性の神経芽腫（特にMYCN非増幅例）において抗腫瘍活性を有することが示された。

- 6) Phase I/II study of (131)I-MIBG with vincristine and 5 days of irinotecan for advanced neuroblastoma. Br J Cancer. 2015 Feb 17;112(4):644-9. (資料 13)

対象は進行神経芽腫。ビンクリスチン・イリノテカンとMIBG併用療法の安全性・有効性検証のための第Ⅰ/Ⅱ相試験。第Ⅱ相の主要評価目的は全奏効（完全奏効または部分奏効）であった。第Ⅰ相に12例、Ⅱ相に20例登録された。0日目から4日目にイリノテカン 50 mg/m<sup>2</sup>/日、0日目にビンクリスチン 2 mg/m<sup>2</sup>/日、1日目にMIBG（555または666 MBq/kg）、13日目に末梢血幹細胞が投与された。骨髄抑制と下痢が最も

一般的な毒性であり、グレード3の下痢は最初のコースの6%にみられた。UGT1A1\*28 ホモ接合体患者ではグレード4の血小板減少が多かった(80% vs 37%;  $p=0.14$ )。奏効(完全奏効5例、部分奏効4例)は32例中9例(28%)に認められた。ビンクリスチン・イリノテカンとMIBG併用療法では、長期間のイリノテカンを用いたレジメンと比較して、重篤な下痢が少なく、忍容性と活性が高いと判断された。

<日本における臨床試験等\*>

- 1) **Irinotecan and temozolomide for refractory solid tumors in children. The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2015 52(5): 405-408. (資料14)**

本邦において、治療後再発または進行性の難治性固形腫瘍に対してイリノテカン・テモゾロミド療法を受けた8症例の後方視的検討。対象疾患はユーイング肉腫/PNET 3例、未分化肉腫・肝芽腫・乳児線維肉腫・ウィルムス腫瘍・神経芽腫がそれぞれ1例であった。8例中7例で1日目～5日目にテモゾロミド 150 mg/m<sup>2</sup>/日とイリノテカン 50 mg/m<sup>2</sup>/日が投与された。最良治療反応としてはPR 3例、SD 4例、PD 1例であった。Grade 3-4の好中球数減少を33.3%、血小板数減少を7.4%、Grade 3の下痢を11.1%で認めたが、有害事象による治療の遅延はなかった。イリノテカン・テモゾロミド療法は日本人にも実行可能な薬剤の組み合わせであり、また一定の抗腫瘍効果を認めおり、難治性固形腫瘍の緩和的化学療法として有望であると考えられた。

自己造血幹細胞移植併用高用量カルボプラチン-イリノテカン-テモゾロミド(HD-CIT)療法を受けた7例の後方視的調査研究。1日目と2日目にカルボプラチン 500 mg/m<sup>2</sup>/日、1日目～5日目にテモゾロミド 250 mg/m<sup>2</sup>/日とイリノテカン 50 mg/m<sup>2</sup>/日が投与された。HD-CIT療法は3-5回実施され、7例中5例は良好な治療効果(完全寛解または部分寛解)を示した。毒性に関しては、3サイクル以上繰り返すと細胞減少期間が延長する傾向があったが、非血液毒性は一般的な支持療法でコントロール可能であった。抗腫瘍効果と忍容性の高い非血液毒性から、HD-CITは再発/難治性NBに対する有望な救済化学療法であると結論された。

- 2) **Registration-directed phase 1/2 trial of irinotecan for pediatric solid tumors. Pediatr Int. 2019 May;61(5):453-458. (資料15)**

対象は標準化学療法に不応または再発した小児固形がん患者。IRI単剤療法の国内第1/2相試験。IRIは1日目から3日目、および8日目から10日目に投与され、開始用量は40 mg/m<sup>2</sup>/日、次の用量レベルは45mg/m<sup>2</sup>/日であった。45mg/m<sup>2</sup>/日の用量レベルで2例のDLTが認められたため、40 mg/m<sup>2</sup>/日が推奨用量と決定された。17例(第1相で11例、第2相で6例)にIRIが投与されたが、40 mg/m<sup>2</sup>/日で治療された12人の患者のうち、7人(58.3%)が8週間以上安定した病状を達成し

た。

- 3) High-dose carboplatin-irinotecan-temozolomide is an effective salvage chemotherapy for relapsed or refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2023 Jul;70(7):e30331. (資料 16)

再発・難治性の神経芽腫に対して、自己造血幹細胞移植併用高用量カルボプラチン-イリノテカン-テモゾロミド (HD-CIT) 療法を受けた 7 例の後方視的調査研究。1 日目と 2 日目にカルボプラチン 500 mg/m<sup>2</sup>/日、1 日目～5 日目にテモゾロミド 250 mg/m<sup>2</sup>/日とイリノテカン 50 mg/m<sup>2</sup>/日が投与された。HD-CIT 療法は 3-5 回実施され、7 例中 5 例は良好な治療効果 (完全寛解または部分寛解) を示した。毒性に関しては、3 サイクル以上繰り返すと細胞減少期間が延長する傾向があったが、非血液毒性は一般的な支持療法でコントロール可能であった。抗腫瘍効果と忍容性の高い非血液毒性から、HD-CIT は再発/難治性 NB に対する有望な救済化学療法であると結論された。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

- 1) 該当なし

## (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 8th edition

編者 : Pizzo PA, Poplack DG 発行 : Lippincott Williams & Wilkins  
p 709 (Chapter 10 General Principle of Chemotherapy)

イリノテカンは小児の神経芽腫、肝芽腫、および一部の小児中枢神経系腫瘍に活性がある。正式な第 II 相試験において、イリノテカンは横紋筋肉腫および髄芽腫の小児に有効であった。再発難治性神経芽腫を対象としたランダム化試験では、イリノテカンとテモゾロミドに抗 GD2 モノクローナル抗体ジヌツキシマブおよび顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) を併用し、強力な活性を示した。小児では、イリノテカンは様々なスケジュールで投与されているが、50 mg/m<sup>2</sup>/日の用量で 1 日 60 分の点滴静注を 5 日間行うのが最も一般的である。再発横紋筋肉腫の小児を対象としたランダム化試験では、21 日ごとに 2 週連続で 5 日間連日投与 (連日×5×2) しても、連日×5 日間投与に対する有益性は認められなかった。

p 664 (Chapter 23 Neuroblastoma)

トポソメラーゼ I 阻害剤であるトポテカンおよびイリノテカンは難治

性神経芽腫に対して活性を有する。神経芽腫の導入療法に使用される化学療法と比較すると、イリノテカンは血液学的毒性が少ない。再発または難治性の神経芽腫患者を対象とした第 2 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が良好であったが、客観的奏効率は 16%と緩やかであった。この忍容性と緩やかな活性に基づき、トポイソメラーゼ I 拮抗薬は、新規の分子標的療法または抗体療法を追加するための基幹化学療法として使用されている。

#### (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>

Physician Data Query (PDQ) [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US).

##### 1) Neuroblastoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version

初発時高リスクの再発または難治性の神経芽腫に対する治療選択肢として、免疫化学療法として、テモゾロミド・イリノテカン・ジヌツキシマブ治療、化学療法としてテモゾロミド・イリノテカン併用療法が記載されている。治療抵抗性・再発神経芽腫の治療に高用量カルボプラチン、イリノテカン、および/またはテモゾロミドが使用されている。と記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本小児血液・がん学会の「小児がん診療ガイドライン」2016年版には以下の記載がある。

(神経芽腫)

再発後の化学療法についてはトポテカン、イリノテカン (CPT-11)、テモゾロミド(TMZ)などを含む多剤併用化学療法が複数報告されている。2011年に COG から、多施設・前方視的研究として、CPT-11+TMZの併用療法で、画像評価可能な腫瘍がみられる再発群では有効率 (CR+PR) を 11%、骨髄や MIBG (メタヨードベンジルグアアニジン) シンチグラフィで確認される再発群では有効率 (CR+PR) を 20%と報告した。また両群を合わせた2年無増悪生存率 (PFS) は 13±9%、2年 OS は 30±10%であった。

(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

以下の調査は日本神経芽腫研究グループ (JNBSG) がテモゾロミド (TMZ) の使用実績を調査したものだが、約 80%の症例でイリノテカンが併用されているため、本調査結果を記載した。

**調査方法**

調査対象施設： JNBSG 参加 124 施設

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TMZ投与を実施された神経芽腫症例

**結果 vristine**

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
- ・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

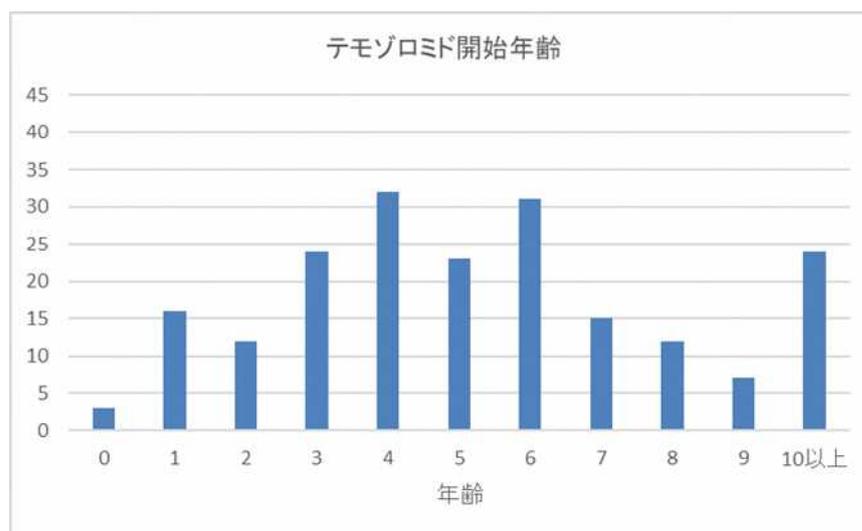
1歳 29例

2-11歳 163例

12-18歳 9例

19歳 1例

不明 2例

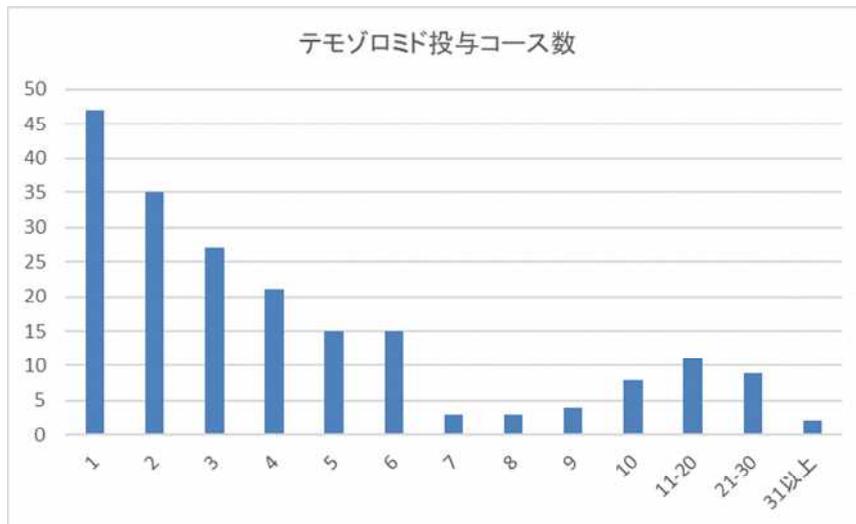


(3)実施レジメン数 248 レジメン (202 症例)

(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 <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	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)
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 <sup>2</sup> (day1-5)	1
TMZ75 mg/m <sup>2</sup> (day1-9)	1
TMZ75 mg/m <sup>2</sup> (day1-20)	1
TMZ80 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-3)	1
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1
TMZ130 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1
TMZ150 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	3
TMZ200 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1
不明	

## ② TMZ+イリノテカン (IRN)

TMZ40 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN20 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1
TMZ55 mg/m <sup>2</sup> (連日)+IRN40 mg/m <sup>2</sup> (day1-3,8-10)	1
TMZ60 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN20 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1
TMZ70 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN20 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1
TMZ75 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN60 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1
TMZ80 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN30 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1

TMZ83 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN33 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1	
TMZ93 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN30 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN10 mg/m <sup>2</sup> (day1-4)	1	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN10 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	7	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN10 mg/m <sup>2</sup> (day1-5,7-11)	1	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN10 mg/m <sup>2</sup> (day1-5,8-12)	29	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN20 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	16	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN20 mg/m <sup>2</sup> (day1-5,7-11)	1	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN20 mg/m <sup>2</sup> (day1-5,8-12)	33	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN30 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN40 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN20 mg/m <sup>2</sup> (day1-3,8-10)	1	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN50 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	3	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5,8-12)	1	
TMZ110 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN70 mg/m <sup>2</sup> (day1-3)	1	
TMZ113 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN40 mg/m <sup>2</sup> (day1-3,8-10)	1	
TMZ120 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN50 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1	
TMZ125 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN50 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1	
TMZ130 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN10 mg/m <sup>2</sup> (day1-5,8-12)	1	
TMZ130 mg/m <sup>2</sup> (day1-3)+IRN40 mg/m <sup>2</sup> (day1-3)	1	
TMZ150 mg/m <sup>2</sup> (day1-3)+IRN40 mg/m <sup>2</sup> (day1-3)	1	
TMZ150 mg/m <sup>2</sup> (day1-3)+IRN70 mg/m <sup>2</sup> (day1-3)	1	
TMZ150 mg/m <sup>2</sup> (day1-4)+IRN50 mg/m <sup>2</sup> (day1-4)	1	
TMZ150 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN40 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	7	
TMZ150 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN50 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	51	
TMZ150 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN50 mg/m <sup>2</sup> (day1)	1	
TMZ150 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN50 mg/m <sup>2</sup> (day6-10)	1	
TMZ150 mg/m <sup>2</sup> (day1-5,8-12)+IRN20 mg/m <sup>2</sup> (day1-5,8-12)	1	1
TMZ150 mg/m <sup>2</sup> (day8-12)+IRN40 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1	
TMZ200 mg/m <sup>2</sup> (day8-12)+IRN50 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	1	
TMZ250 mg/m <sup>2</sup> (day1-3)+IRN50 mg/m <sup>2</sup> (day1-3)	1	
TMZ250 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN50 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)	8	
③TMZ+IRN+ビンクリスチン (VCR)		
詳細不明	1	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN15 mg/m <sup>2</sup> (day1-5,8-12)		
+VCR1.5 mg/m <sup>2</sup> (day1,8)	1	
TMZ100 mg/m <sup>2</sup> (day1-5)+IRN20 mg/m <sup>2</sup> (day1-5,8-12)		
+VCR1.5 mg/m <sup>2</sup> (day1,8)	1	

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

TMZ150 mg/m<sup>2</sup>(day1-5)+ETP25 mg/m<sup>2</sup>(day1-14) 3

⑩TMZ+ETP+VCR

TMZ75 mg/m<sup>2</sup>(連日)+ETP150 mg/m<sup>2</sup>(day1-3)  
+VCR1.5 mg/m<sup>2</sup>(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/m<sup>2</sup>(day1-5)+IRN20 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup> (day1-5)+IRN50 mg/m<sup>2</sup> (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/m<sup>2</sup>/日および 150 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> (day1-5) + IRN10 mg/m<sup>2</sup> (day1-5,8-12) (29 レジメン)、②TMZ100 mg/m<sup>2</sup> (day1-5) + IRN20 mg/m<sup>2</sup> (day1-5,8-12) (33 レジメン)、③TMZ150 mg/m<sup>2</sup> (day1-5) + IRN50 mg/m<sup>2</sup>(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。

#### (6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

##### < 要望効能・効果について >

1) 以下の理由から、要望効能・効果は、「再発・難治性神経芽腫」と記載した。

- すでに、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、本薬は再発・難治性神経芽腫に対して「1 日 1 回 20 mg/m<sup>2</sup> の 5 日間連日点滴静注を 2 週間連続し、1 ~ 2 週間休薬する」についての用法・用量の有用性は、医学薬学上公知であると結論されていることから、今回下記の用量の要望に関しても同様の再発・難治性神経芽腫に対して要望する。

主にテモゾロミド+イリノテカン併用療法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。またテモゾロミド+イリノテカン併用療法で実施された海外・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 5-7）。国内での使用実績においてもテモゾロミド+イリノテカン併用療法再発・難治性神経芽腫に使用され奏功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 13）。

<要望用法・用量について>

1) 要望者は、本薬について「1日1回 50 mg/m<sup>2</sup>の5日間連日点滴静注、21日毎」の用法・用量を追加することによって、本邦において、再発・難治性神経芽腫患者に対し、テモゾロミド併用による実地診療を提供できるようになる事と同時に、欧米と同様に本薬剤を併用した化学療法や化学療法併用の免疫療法の臨床試験による開発が可能となる事を希望する。

<臨床的位置づけについて>

1) 本薬の「1日1回 50 mg/m<sup>2</sup>の5日間連日点滴静注、21日毎」の用法・用量については、テモゾロミド併用において、上記に示す様々な海外での再発・難治性神経芽腫患者に対して臨床試験が実施され、有効性と安全性が示されてきた。その結果、海外のガイドラインに同用量が記載されており、実地診療で広く使用されている。本邦において、再発・難治性神経芽腫に対して実地診療で同用量が使用できるように公知申請の可能性を探るべきである。

#### 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テモゾロミド+イリノテカン併用療法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テモゾロミド+イリノテカン併用療法で本薬1日1回 50 mg/m<sup>2</sup>の5日間連日点滴静注、21日毎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考える。

#### 5. 備考

#### 6. 参考文献一覧

1) 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.
- 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.
  - 3) 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.
  - 4) Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5271-6.
  - 5) 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.
  - 6) 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.
  - 7) Mody R, Yu AL, Naranjo A, et al. Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2020;38:2160-9.
  - 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.
  - 9) Bomgaars LR, Bernstein M, Krailo M, et al. Phase II trial of irinotecan in children

- with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007;25:4622-7.
- 10) Moreno L, Weston R, Owens C, et al. Bevacizumab, Irinotecan, or Topotecan Added to Temozolomide for Children With Relapsed and Refractory Neuroblastoma: Results of the ITCC-SIOPEN BEACON-Neuroblastoma Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2024;42:1135-45.
  - 11) 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. *Pediatric blood & cancer* 2017;64.
  - 12) DuBois SG, Mosse YP, Fox E, et al. Phase II Trial of Alisertib in Combination with Irinotecan and Temozolomide for Patients with Relapsed or Refractory Neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2018;24:6142-9.
  - 13) DuBois SG, Allen S, Bent M, et al. Phase I/II study of (131)I-MIBG with vincristine and 5 days of irinotecan for advanced neuroblastoma. *Br J Cancer* 2015;112:644-9.
  - 14) Yuichi Kodama YO, Takanari Abematsu, Shunsuke Nakagawa, Koichiro Kurauchi, Takuro Nishikawa, Takayuki Tanabe, Yuichi Shinkoda, Yoshifumi Kawano. Irinotecan and temozolomide for refractory solid tumors in children. *The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2015;52:405–8.
  - 15) Makimoto A, Mugishima H, Taga T, et al. Registration-directed phase 1/2 trial of irinotecan for pediatric solid tumors. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society* 2019;61:453-8.
  - 16) Kobushi H, Saida S, Umeda K, et al. High-dose carboplatin-irinotecan-temozolomide is an effective salvage chemotherapy for relapsed or refractory neuroblastoma. *Pediatric blood & cancer* 2023;70:e30331.