

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>イソトレチノイン (isotretinoin, 13-cis-retinoic acid)</p>
	<p>販売名</p>	<p>Accutane (米) (Roaccutane (欧州)) / Absorica (米)・Sotret (米) / Amnesteem (米) / Claravis (米) / Myorisan (米) / Zenatane (米)</p>
	<p>会社名</p>	<p>Roche / Ranbaxy / Mylan Pharmaceuticals / Teva Pharmaceuticals / Douglas Pharmaceuticals / Dr. Reddy's Laboratories</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小児がん学会・日本小児血液学会 (選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>

要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	高リスク神経芽腫
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	160mg/m ² /day 分2 経口投与 14日間投与、14日間休薬の28日を1サイクルとして繰り返す。
	備 考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用医薬品の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)	約 <u>150人</u> (毎年) <推定方法>	
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)	
「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。)	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 高リスク神経芽腫に対しては化学療法、放射線療法、手術療法、造血幹細胞移植などの既存の治療手段を用いても長期生存は40%に達しない予後不良の疾患である。	
	2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <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 <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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 米国において高リスク神経芽腫に対して大量化学療法及び自家造血幹細胞移植後の後療法として、イソトレチノイン投与が生存率向上に寄与するこ	

	とが第Ⅲ相試験により証明されており、標準治療と位置付けられている。
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。)	<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] 高リスク神経芽腫に対し、承認されている国はないが、以下のような、効能・効果及び用法・用量で承認されている。		
		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)	Accutane (Hoffmann La Roche) 等
		効能・効果	重症難治性結節性ざ瘡
		用法・用量	1日あたり0.5~1.0mg/kgを2回に分けて、食事と一緒に15~20週間内服する
		備考	催奇形性が強いため、妊婦および妊娠可能性のある女性には禁忌
	英国	販売名 (企業名)	Roaccutane (Roche Products Limited)
		効能・効果	抗生物質や局所治療に難治性の重症ざ瘡 (結節性、集簇性、瘢痕化のリスクのある場合)
		用法・用量	1日あたり0.5mg/kgから開始し、1日あたり0.5~1.0mg/kgで調整 (累積120~150mg/kgを超えて投与しても、有用性を示すデータはない)。通常の投与期間は16~24週間である。
		備考	妊婦又は授乳婦には禁忌
	独国	販売名 (企業名)	Roaccutane (Hoffmann La Roche)
		効能・効果	抗生物質や局所治療に難治性の重症ざ瘡 (結節性、集簇性、瘢痕化のリスクのある場合)
		用法・用量	1日あたり0.5mg/kgから開始し、1日あたり0.5~1.0mg/kgで調整 (累積120~150mg/kgを超えて投与しても、有用性を示すデータはない)。通常の投与期間は16~24週間である。
		備考	妊婦又は授乳婦には禁忌
仏国	販売名 (企業名)	Roaccutane (Roche)	
	効能・効果	抗生物質や局所治療に難治性の重症ざ瘡 (結	

			節性、集簇性、瘢痕化のリスクのある場合)
		用法・用量	1日あたり 0.5mg/kg から開始し、1日あたり 0.5~1.0mg/kg で調整（累積 120~150mg/kg を超えて投与しても、有用性を示すデータはない）。通常の投与期間は 16~24 週間である。
		備考	妊婦又は授乳婦には禁忌
	加国	販売名（企業名）	Accutane（Hoffmann La Roche）
		効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・重症結節性/炎症性ざ瘡 ・集簇性ざ瘡 ・難治性ざ瘡
		用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・初期治療：1日体重1kgあたり0.5mgを1回又は2分割、食事と一緒に内服する、2~4週間 ・維持療法：1日体重1kgあたり0.1~1mg（最大2mg/kg）を1回又は2分割、食事と一緒に内服する、計12~16週間
		備考	妊婦には禁忌
	豪国	販売名（企業名）	Roaccutane
		効能・効果	重症嚢胞性ざ瘡
		用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・初期治療：1日体重1kgあたり0.5mgを1回又は2分割、食事と一緒に内服する、2~4週間 ・維持療法：1日体重1kgあたり最大1mg/kgを1回又は2分割、食事と一緒に内服する、計16週間
		備考	妊婦には禁忌

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	①National Cancer Institute (NCI): Neuroblastoma Treatment (PDQ®) ②UpToDate
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	①高リスク神経芽腫の治療 維持療法期 造血幹細胞移植（HSCT）後に存在しうる微小残存腫瘍を治療するには、分化誘導療法が用いられる。骨髄除去的化学療法および幹細胞救助

		<p>からの回復後、患者は分化誘導薬のイソトレチノイン（13-cRA）を6ヵ月間経口投与される。 <u>HSCT後の分化誘導療法レジメンとともに免疫療法が実施される。神経芽腫細胞表面上に存在するGD₂を標的として開発された抗体が用いられる。</u> <u>HSCT後の寛解期にある高リスク患者について、キメラ抗GD₂抗体 ch14.18をGM-CSFおよびインターロイキン-2と併用し、レチノイン酸とともに投与すると、EFSが改善することが示された。</u></p> <p>②神経芽腫の治療及び予後</p> <p>高リスク群 維持療法</p> <p><u>治療の最後を締めくくるのは、13-cRAによる腫瘍細胞の分化誘導効果による微小残存病変の除去である。</u></p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>160mg/m²/day 分2 経口投与</p> <p>14日間投与、14日間休薬の28日を1サイクルとして繰り返す。</p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>1) Matthay KK, et al.: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med 341 (16): 1165-73, 1999.</p> <p>2) Matthay KK, et al.: Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. J Clin Oncol 27 (7): 1007-13, 2009.</p>
	備考	
英国	ガイドライン名	<p>National Cancer Institute (NCI): Clinical trials (PDQ®); Phase III Randomized Study of Induction Chemotherapy With or Without Filgrastim (G-CSF) Followed By Surgery, Myeloablative Therapy, and Radiotherapy With Isotretinoin With or Without Monoclonal Antibody Ch14.18 in Patients With High-Risk Neuroblastoma</p>
	効能・効果 (または効能・)	高リスク神経芽腫患者を対象とした第Ⅲ相試

	効果に関連のある記載箇所)	験。全例で維持療法としてイソトレチノイン内服が行われる。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	患者には、イソトレチノイン 160mg/m ² を経口で、1日2回、14日間連続で投与する。これを28日ごとに6コース繰り返す。
	ガイドラインの根拠論文	・ Yu AL et al.: Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 363 (14): 1324-34, 2010.
	備考	欧米では神経芽腫をはじめとした小児悪性腫瘍患者は、ほぼ全例が臨床試験に入って治療を受ける状況であるため、第Ⅲ相試験の標準アームとしてイソトレチノイン治療が含まれていることをもって、同薬剤が標準的に使用されている状況示しているものとして、ここに記した。
独国	ガイドライン名	National Cancer Institute (NCI): Clinical trials (PDQ®); Randomized Study of Standard Induction Chemotherapy Versus Topotecan Hydrochloride-Containing Induction Chemotherapy Followed by Myeloablative Autologous Stem Cell Transplantation and Consolidation Therapy With Isotretinoin in Pediatric Patients With High-Risk Neuroblastoma
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	高リスク神経芽腫患者を対象とした第Ⅲ相試験。全例で維持療法としてイソトレチノイン内服が行われる。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	イソトレチノイン: 自家造血幹細胞移植の30日後より開始する。イソトレチノインを1日1回、14日間内服し、これを28日ごとに6コース繰り返す。その3か月後より、更に3コースイソトレチノインの投与を行う。
	ガイドラインの根拠論文	・
	備考	欧米では神経芽腫をはじめとした小児悪性腫瘍患者は、ほぼ全例が臨床試験に入って治療を受ける状況であるため、第Ⅲ相試験の標準アームとしてイソトレチノイン治療が含まれていることをもって、同薬剤が標準的に使用されている状況示しているものとして、ここに記した。
仏国	ガイドライン	英国と同様

		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	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	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1) 2013年12月時点でPubMedでのシステミックな文献検索を行った結果（用語：neuroblastoma、13-*cis*-retinoic acid、isotretinoin、clinical trials）、21件の文

献が検索された。この中から、実際に神経芽腫に対してイソトレチノインの有効性及び安全性について前向きに検証した臨床試験及びその関連文献を最終的に 5 件採用した。

<海外における臨床試験等>

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

【概要】小児神経芽腫を対象とした 13-cis-retinoic acid (以下 13-cRA) の第 I 相試験。

【対象】2-12 歳の神経芽腫患者 51 例

【方法】骨髄移植後に 13-cRA の経口間歇的投与 (14 日間投与、14 日間休薬) を行い、最大耐用量 (MTD)、毒性、薬物動態を評価した。13-cRA は 100mg/m²/日 (2 分割投与) から開始し、用量規制毒性 (DLT) が出現するまで、最大 200mg/m²/日まで増量するスケジュール。

【結果】MTD:160mg/m²/日、主な DLT は高カルシウム血症であった。血清中のピーク値は 7.4±3μM で、トラフ値は 4.0±2.8μM であった。

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

【概要】13-cRA 第 I 相試験 (文献 1)) の薬物動態の結果報告。

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

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

→米国 NCI Neuroblastoma Treatment PDQ の引用文献

【概要】Children's Cancer Group (CCG)によって行われた第 III 相前方視的無作為化比較試験 (RCT)。CCG-3891 試験。

【対象】1~18 歳の進行神経芽腫患者

【方法】大量化学療法および自家骨髄移植の群と通常化学療法の RCT (1st randomization) と、予定された化学療法または自家骨髄移植終了後に、病変の進行がない患者を対象に 13-cRA の投与群と非投与群との RCT (2nd randomization) が行われた。13-cRA の投与方法は 160mg/m²/日 分 2 経口投与で、14 日間投与し 14 日間休薬 28 日を 1 サイクルとして 6 サイクル投与された。腫瘍評価項目は 3 年無イベント生存率 (EFS)

【結果】 13-cRA に関して、投与群（130 例）で非投与群（128 例）に比べ 3 年 EFS が良好であった。（ $46\pm 6\%$ vs $29\pm 5\%$, $P=0.027$ ）。残存腫瘍がみられた症例に関しては一律に 13-cRA が投与されているが効果はみられていない。Grade3~4 の毒性として肝酵素上昇 2%、腎障害 2%、胃腸障害 2%、皮膚障害 2%、感染症 12%、高カルシウム血症 1%が 13-cRA 投与群においてみられている。

【結論】 13-cRA は化学療法や移植後に進行期でない患者において有効である。

・ 治療レジメン：2nd randomization

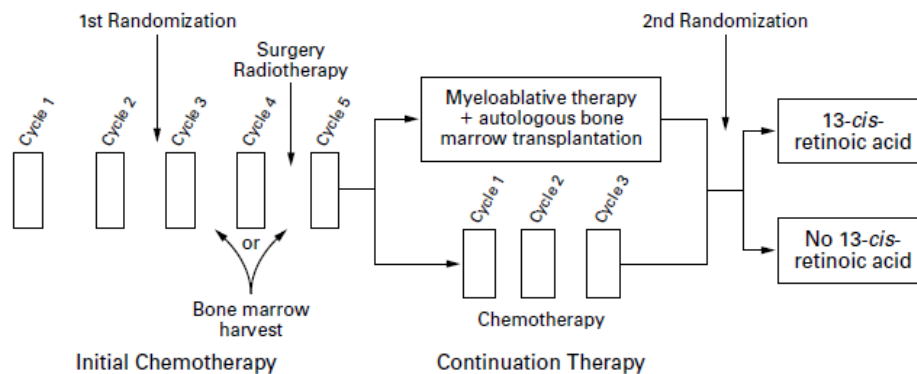
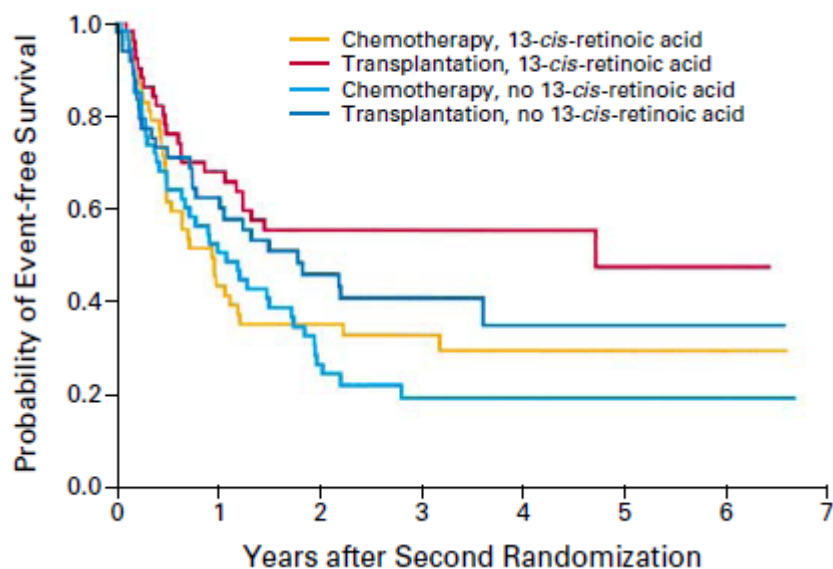


Figure 1. Treatment Regimens.

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

・ 前治療の種類に関わらず 13-cRA は有効であった。

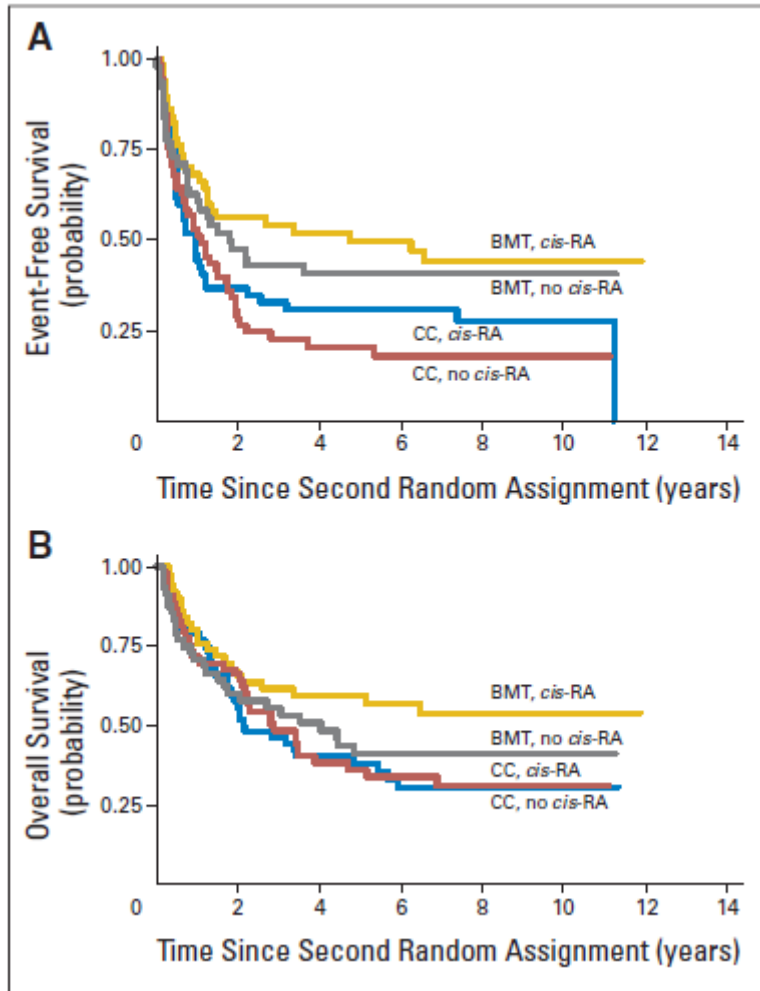


4) Matthay KK, et al . Long-Term Results for Children with High-Risk Neuroblastoma Treated on a Randomized Trial of Myeloablative Therapy Followed by 13-cis-Retinoic Acid: A Children’s Oncology Group Study. J Clin Oncol 27: 1007-1013, 2009

→米国 NCI Neuroblastoma Treatment PDQ の引用文献

【概要】 CCG-3891 試験（上記文献 3）の長期予後について検討したもの。

【結果】 13-cRA 投与で 5 年 OS の改善がみられている。移植後に 13-cRA 投与した群で最も良好な 5 年 OS が得られている。



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

【概要】 英、ベルギー、スペイン、南アフリカ、ノルウェー、スウェーデン、デンマーク、オランダからの進行神経芽腫 175 例（1989-1997 年）を対象として行われた 13-cRA の二重盲検無作為化比較試験。

【対象】 Stage3、4 の進行神経芽腫患者。

【方法】大量化学療法後に 13-cRA 投与群とプラセボ群を比較している。13-cRA は 0.75mg/kg を 1 日 1 回経口投与した。治療は 4 年間または再発するまで継続された。

【結果】 3 年 EFS は 13-cRA により改善はみられなかった。(37% 13-cRA vs 42% placebo) 安全性に関して：この投与量では毒性は弱く、Dry skin や口唇炎、骨

痛がみられたが、耐えうるものであった。

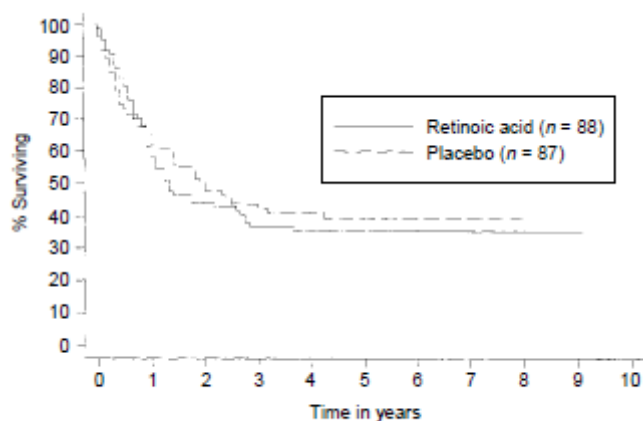


Figure 1 EFS by treatment for all patients

<日本における臨床試験等* >

特になし

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

【概要】高リスク神経芽腫について、現在進行中の臨床試験や、新規薬剤についてまとめている。このなかでレチノイド製剤について述べている部分では CCG-3891 試験（参考文献 3）が報告されて以降、高リスク神経芽腫に対する大量化学療法後の 13-cRA の投与は標準治療となっていると述べている。その効果を得るためには適切な投与量と、適切な対象患者の選択が重要であると述べている。また今後の方針として 13-cRA の認容性の高さから、他剤（anti-GD2 antibody や histone deacetylase inhibitor SAHA）との併用での臨床試験が行われており、また Fenretinide など、より効果が期待できるレチノイド製剤の開発が進行していることが述べられている。

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

【概要】神経芽腫についてまとめられたレビュー。レチノイド製剤について多くは述べられていないが、13-cRA は毒性の低い効果の期待できる治療であり高リスク神経芽腫の治療に重要であると述べられている。

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

【概要】高リスク神経芽腫に対するレチノイド製剤の効果についてまとめた文

献。13-cRA に関しても詳細に述べられている。基礎実験や臨床試験の結果から用量設定、High-Dose Pulse 13-cRA の有効性、ATRA との効果の比較、第Ⅲ相試験 CCG-3891（参考文献 3）について述べられている。毒性については皮膚の問題が最も多く大部分の患者に認められるが、Grade3 以上は 2%のみであり多くはない。皮膚障害を最小限にするために直射日光を避け、口唇にビタミン E を塗り、保湿剤を使用することを指示療法として勧めている。

13-cRA はランダム化比較試験で微小残存病変に対する有効性が示されたが、13-cRA に反応しない患者は多い。大量化学療法後に 13-cRA が有効であったことを考えれば、理論的には大量化学療法後に何らかの治療を追加すれば効果が得られる可能性がある。そのうちの 1 つとしてモノクローナル抗体を用いるものがある。また別のアプローチとして細胞障害性のレチノイン製剤である Fenretinide があり、基礎実験では 13-cRA 抵抗性の神経芽腫細胞に対しても効果が得られている。これらのアプローチでより高い EFS が得られるか評価するランダム化比較試験が必要である。

（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) Nelson Textbook of Pediatrics, 19th edition

編者：Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF
Saunders

p.1753-1757 Neuroblastoma: 高リスク神経芽腫に対する標準治療、すなわち寛解導入化学療法後の大量化学療法と自家移植後の治療として、13-cRA による治療により、生存率がさらに改善することが記載されている。

2) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition

編者：Pizzo PA, Poplack DG
Lippincott Williams & Wilkins

p.886-922 Neuroblastoma: 高リスク神経芽腫に対する大量化学療法と自家移植後の微小残存腫瘍に対して、参考文献 1) に基づいて 13-cRA の第 I 相試験での MTD が今回要望の用法・用量であり、参考文献 3) に基づいて、第Ⅲ相試験において同用法・用量での 13-cRA 投与が有意に EFS の向上につながったことが記載されている。

3) Neuroblastoma (Pediatric Oncology)

編者：Nai-Kong V. Cheung, Susan L. Cohn
Springer

p243-256 Differentiation and Retinoids :

p249-250 13-cis-retinoic acid :

CCG の 28 例の治療抵抗性の神経芽腫を対象とし 100mg/m²/day の 13-cRA を

投与した第Ⅱ相試験では2例に効果がみられ、その主な毒性は皮膚乾燥、口腔粘膜乾燥、口唇炎、口唇の亀裂、結膜炎、高トリグリセリド血症であった。神経芽腫に対して13-cRAの効果を得るためには5~10 μ Mの薬剤濃度が必要である。骨髄移植後の患者における第Ⅰ相試験ではMTDは160mg/m²/dayでdose limiting toxicityは高カルシウム血症であった。血清中のピーク値は7.4 \pm 3 μ Mで、トラフ値は4.0 \pm 2.8 μ Mであった。

13-cRAとALL-trans retinoic acid (ATRA)との直接の比較はなされていないが、臨床的に得られる薬剤濃度では神経芽腫のcell lineに対する形態学的な分化や成長停止効果においては13-cRAがATRAよりも優れており、またMYCN遺伝子の発現を抑える効果もみられる。13-cRAはRetinoic acid受容体に対する結合力は劣るが、腫瘍細胞内では高い濃度を得られるようである。

13-cRAの高リスク神経芽腫患者におけるランダム化phaseⅢ試験が行われており、CCG-3891(文献3)で(160mg/m²/day分2週間投与し2週間休薬を6サイクル)化学療法後に存存腫瘍のみられない症例に対し効果があったことが述べられている。

その一方で1989年に始まったEuropean NB Study Group (ENSG)の大量化学療法後に寛解を得た進行神経芽腫に対する13-cRA(0.75mg/kg/day4年間または再発するまで継続)のランダム化比較試験(文献5)では13-cRAの効果はみられなかった。

これらの結果から抗腫瘍薬として13-cRAを用いる場合には十分な血中濃度が必要であることが示された。

4) Evidence-Based Pediatric Oncology second edition

編者: Pinkerton R, Shankar AG, Matthay K

Blackwell Publishing

p93-114 Neuroblastoma

p97-98 Minimal residual disease

大量化学療法を行いCRとなった患者でも再発がみられることは、大量化学療法でも消すことが出来ない微小残存病変の存在を示唆する。13-cRAが大量化学療法後の患者においてEFSを改善したとCCG-3891(文献3)のデータをもとに述べている。

またENSGからの報告(文献5)をもとに低用量では効果が得られないと述べている。

またCCGとENSGの結果の違いの原因として考えられるものとして13-cRA投与開始時期がENSGでは遅いことが挙げられている。

COGは現在13-cRAの投与開始時期をより早めている。更に微小残存病変を少なくするためにEuropean HR-ESIOP trialとCOG trialでは13-cRAにanti-GD₂抗体を大量化学療法後にランダム化して併用する試験を行っている(参考文献6))

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学 改訂第3版

編者：日本臨床腫瘍学会

南江堂 p.529-530 神経芽腫

COG trial の報告 (参考文献 6)) を引用し、維持療法における 13-cRA、抗 GD₂ 抗体、IL-2、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子の併用が有意に予後を改善させたこと、我が国では未承認であることが記載されている。

(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) 米国 National Cancer Institute (NCI)

Neuroblastoma Treatment (PDQ®)

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/neuroblastoma/HealthProfessional/page7>

【記載内容】

維持療法における 13-cRA の 6 ヶ月間の投与が高リスク神経芽腫の予後を改善することが記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本小児がん学会

小児がん 診療ガイドライン 2011 年版 6 章

【記載内容】

レチノイン酸投与も、高リスクに分類された患者の治療成績を改善することが示されているとの記載がある。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 本剤は比較的安価な内服ビタミン誘導体薬であるため、我が国でも日常的に個人輸入による使用が行われているが、その使用実態と日本人における有効性・安全性データを示した大規模な報告はなく、症例報告にとどまる。

2) 医中誌で 2013 年 12 月時点でのシステミックな文献検索を行った結果 (用語: 神経芽腫、イソトレチノイン)、15 件の症例報告が検索された。この中から、症例が重複している 3 件と総説の 1 件を除き、最終的に 11 件採用した。

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

→福島県立医科大学において、初発時の治療で、自己末梢血幹細胞移植併用大

量化学療法後に 13-cRA を使用 (120mg/m²/day、14 日間投与、14 日間休薬し、28 日を 1 サイクルとして 6 コース繰り返す)。

②山下達也ら．再発又は治療抵抗性進行神経芽腫に対する 13-cis retinoic acid の意義．小児がん 47 巻: 245, 2011 第 26 回小児がん学会報告

→兵庫県立こども病院において、2002 年 4 月～2010 年 1 月の間に 7 例の治療抵抗性である grade 3 及び grade 4 の進行神経芽腫に対して 13-cRA を投与した (160mg/m²/day 経口投与、14 日間投与し 14 日間休薬、28 日を 1 サイクルとして 6 コース繰り返す)。7 例中 6 例で無増悪生存、4 例で grade 3 以上の高カルシウム血症を認めた。

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

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

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

→東京大学において 2003 年以降に治療を行った stage 4 の神経芽腫 10 例についての報告。大量化学療法、放射線治療後に 13-cRA が半年間行われたことが、記載されている。

⑤Mugishima H, et al. Hypercalcemia induced by 13 cis-retinoic acid in patients with neuroblastoma. *Pediatr Int.* 50; 235-7, 2008.

→日本大学板橋病院の 2 症例についての報告。7 歳の stage III 神経芽腫に対して 13-cRA を 400mg/m²/日を 1 回、40mg/m²/日を 7 日連続投与したところ、高カルシウム血症が出現。3 歳の stage 4 神経芽腫に対して 13-cRA を 130mg/m²/日 14 日投与、14 日休薬を 6 回繰り返した後、無症候性の高カルシウム血症を認めた。

⑥田中洋充ら．13-cis-retinoic acid 投与で経過観察中の神経芽腫 stage IVA の 1 例．日本小児科学会雑誌 109 巻 7 号: 856, 2005

→国立札幌病院からの stage IV A の症例報告。

⑦朴永東ら．進行神経芽腫に対する double megatherapy の経験．小児がん 40 巻 2 号 ; 177-181, 2003

→奈良県立医科大学における stage IV の進行神経芽腫 4 症例についての報告。2 症例に対して幹細胞移植後に 13-cRA (40mg を 2 週間投与、2 週間休薬で 6 回又は 9 回繰り返す) を投与し、3 年間無再発生存中。

⑧奈良千春ら. 13-cis-retinoic acid 投与で経過観察中の生後 3 か月発症右副腎原発神経芽腫 stage IVA の 1 例. 小児がん 38 巻 3 号: 482, 2001

→東邦大学からの stage IV A の症例報告。

⑨木本裕朗ら. 神経芽腫患者における 13-cis-retinoic acid の TDM. TDM 研究 18 巻 2 号: 201-202, 2001

→山口大学における進行性神経芽腫 1 症例の報告。13-cRA (70mg/m²を 14 日間投与した。投与期間中に認められた副作用は dry skin 等の軽微なものであった。

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

→東北大学からの stage IV a の症例報告。

⑪ Inamo Y, et al. A case of growth failure caused by 13-CIS-retinoic acid administration after bone marrow transplantation for neuroblastoma. Endocr J;46;Suppl: S113-5, 1999

→日本大学からの報告. 自家骨髄移植後に 8 歳時より 13-cRA (40mg/day) を内服した神経芽腫 stage IV の女兒。成長障害について報告。

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

<要望用法・用量について>

1) 米国での CCG-3891 試験 (文献 1))、160mg/m²/day 分 22 週間投与し 2 週間休薬を 6 サイクル) ではイソトレチノインが高リスク神経芽腫の生存率向上に寄与したのに対し、1989 年に始まった European NB Study Group (ENSG) の大量化学療法後に寛解を得た進行神経芽腫に対してより低用量でのトレチノイン (0.75mg/kg/day 4 年間又は再発するまで継続) のランダム化比較試験 (文献 3)) を行ったが効果はみられなかった。これらの結果から抗腫瘍薬として用いる場合には十分な血中濃度が必要であることが示され、CCG-3891 の原法が標準的用法・用量として位置付けられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 高リスク神経芽腫に対しては現在化学療法、放射線療法、手術療法、大量化学療法などが多くの手段を用いても長期生存は 40%に達しない予後不良の疾患である。低い毒性で、ある程度の生存率の改善が証明されているシストレチノインの導入は、我が国の神経芽腫患者の予後を改善することは疑いない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 用量固定のフェーズⅡ試験（医師主導治験）

イソトレチノインは本邦では未承認薬であることから、製造販売元になっていただける製薬会社と共同して、薬剤を輸入等により入手し、医師主導治験を行う。本剤は欧米においてはすでに高リスク神経芽腫に対する標準治療薬として位置付けられていることから、用量を固定し、神経芽腫患者を対象に安全性を確認する。

5. 備考

<その他>

1) 神経芽腫は我が国では白血病、脳腫瘍に次ぐ 3 番目に多い小児悪性腫瘍疾患であり、年間 150-200 例の発症と推定される。更に、イソトレチノイン治療の対象となる進行神経芽腫に限ると、年間 50-70 例の発症と推定される。

6. 参考文献一覧

- 1) Villablanca JG., et al. Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. J Clin Oncol 13:894-901, 1995
- 2) Khan AA., et al. Pharmacokinetic studies of 13-cis-retinoic acid in pediatric patients with neuroblastoma following bone marrow transplantation. Cancer Chemother Pharmacol 39:34-41, 1996
- 3) Matthay KK., et al . Treatment of High-Risk Neuroblastoma with Intensive Chemotherapy, Radiotherapy, Autologous Bone Marrow Transplantation, and 13-cis-Retinoic Acid. N Engl J Med 341:1165-1173, 1999
- 4) Matthay KK, et al . Long-Term Results for Children with High-Risk Neuroblastoma Treated on a Randomized Trial of Myeloablative Therapy Followed by 13-cis-Retinoic Acid: A Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol 27:1007-1013, 2009
- 5) Kohler A, et al . A randomized Trial of 13-Cis Retinoic Acid in Children with Advanced Neuroblastoma after High-Dose Therapy. Br J Cancer 83:1124-1127, 2000
- 6) Yu, A. L., et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 363: 1324-1334, 2010