

(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 checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児血液・がん学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>2 位 (全 9 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ビノレルビン酒石酸塩</p>
	<p>販売名</p>	<p>ナベルビン注 10、ナベルビン注 40 ロゼウス静注液 10mg、ロゼウス静注液 40mg</p>
	<p>会社名</p>	<p>協和発酵キリン株式会社 日本化薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本臨床腫瘍学会 (選定理由) がん薬物療法専門医が多数在籍する。</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 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 type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>難治性小児肉腫</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>小児肉腫についてはビノレルビンとして、30mg/m²(体表面積)を1週間間隔で6週連続投与し、7週目、8週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者状態により適宜減量する。</p> <p>経口シクロホスファミドと併用する場合にはビノレルビンとして25mg/m²(体表面積)を週1回3週連続して点滴静注し、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者状態により適宜減量する。</p>
	<p>備 考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p> <p>第2回受付時の要望番号 II-180 と同一要望内容であり、今回国外で行われた第II相試験より得られた新たなエビデンスを追加して提出した。</p>
<p>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。)</p>	<p>約 80 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888人の新規小児悪性固形腫瘍の発症を認めている。本剤の過去の報告で主に検討されている骨軟部腫瘍の新規発症は年間約160人である。米国での小児肉腫の生存率が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50%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。</p>	
<p>国内の承認内容(適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>効能・効果 非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌</p> <p>用法・用量</p> <p>非小細胞肺癌の場合 通常、成人にはビノレルビンとして1回20~25mg/m²を1週間間隔で静脈内に緩徐に注射する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回最高用量は25mg/m²とする。</p> <p>手術不能又は再発乳癌の場合 通常、成人にはビノレルビンとして1回25mg/m²を1週間間隔で2週連続投与し、3週目は休薬する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するも)</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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p>	

<p>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。)</p>	<p>小児肉腫に含まれる疾患は致死的である。</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>欧米等 6 カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において特に横紋筋肉腫の再発・難治例に対する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ため、上記ウに該当すると考えた。</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									
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>									
	<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>									
	<p>米国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="515 1299 762 1337">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="770 1299 1375 1337">NAVELBINE (GlaxoSmisKline)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="515 1348 762 1386">効能・効果</td> <td data-bbox="770 1348 1375 1386">非小細胞肺癌</td> </tr> <tr> <td data-bbox="515 1397 762 1899">用法・用量</td> <td data-bbox="770 1397 1375 1899"> <p>単剤療法の場合、30 mg/m² の毎週投与。静脈内より 6 から 10 分で投与することが薦められる。臨床試験においては、腫瘍が増大するあるいは用量規制限毒性が認められるまで毎週投与された。</p> <p>シスプラチン併用療法の場合、25 mg/m² の毎週投与で、シスプラチンを 4 週毎に 100 mg/m² で投与。NAVELBINE・シスプラチン減量の要不要を確認するために、血算を毎週行うべきである。</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="515 1910 762 1948">備考</td> <td data-bbox="770 1910 1375 1948">小児肉腫での承認は無い。</td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	NAVELBINE (GlaxoSmisKline)	効能・効果	非小細胞肺癌	用法・用量	<p>単剤療法の場合、30 mg/m² の毎週投与。静脈内より 6 から 10 分で投与することが薦められる。臨床試験においては、腫瘍が増大するあるいは用量規制限毒性が認められるまで毎週投与された。</p> <p>シスプラチン併用療法の場合、25 mg/m² の毎週投与で、シスプラチンを 4 週毎に 100 mg/m² で投与。NAVELBINE・シスプラチン減量の要不要を確認するために、血算を毎週行うべきである。</p>	備考	小児肉腫での承認は無い。
	販売名 (企業名)	NAVELBINE (GlaxoSmisKline)								
効能・効果	非小細胞肺癌									
用法・用量	<p>単剤療法の場合、30 mg/m² の毎週投与。静脈内より 6 から 10 分で投与することが薦められる。臨床試験においては、腫瘍が増大するあるいは用量規制限毒性が認められるまで毎週投与された。</p> <p>シスプラチン併用療法の場合、25 mg/m² の毎週投与で、シスプラチンを 4 週毎に 100 mg/m² で投与。NAVELBINE・シスプラチン減量の要不要を確認するために、血算を毎週行うべきである。</p>									
備考	小児肉腫での承認は無い。									
<p>英国</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="515 1960 762 1998">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="770 1960 1375 1998">Navelbine (Pierre Fabre Limited, UK)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="515 2009 762 2022">効能・効果</td> <td data-bbox="770 2009 1375 2022">III/IV期非小細胞肺癌の 1 次治療における単剤あるいは併用</td> </tr> </table>	販売名 (企業名)	Navelbine (Pierre Fabre Limited, UK)	効能・効果	III/IV期非小細胞肺癌の 1 次治療における単剤あるいは併用					
販売名 (企業名)	Navelbine (Pierre Fabre Limited, UK)									
効能・効果	III/IV期非小細胞肺癌の 1 次治療における単剤あるいは併用									

			アントラサイクリン含有レジメン後の再発 あるいは抵抗性のⅢ/Ⅳ期進行乳癌
		用法・用量	静脈注射 単剤療法では通常 25-30 mg/m ² の毎週投与 併用療法では 25-30 mg/m ² の day 1 および 5 の 3 週毎、あるいは day 1 および 8 の 3 週毎
		備考	小児肉腫での承認は無い。
独国		販売名（企業名）	NAVELBINE (Pierre Fabre Pharma)
		効能・効果	単剤、もしくはシスプラチンとの併用によ る、全身状態の良い患者における進行性の非 小細胞性気管支癌の治療 (Ⅲ 期もしくは Ⅳ 期)。全身状態の良い患者における進行性の アントラサイクリン抵抗性乳がんの治療。
		用法・用量	1 週間あたり 25~30mg/m ² 体表面積。多剤化 学療法の場合、必要に応じて適用頻度を増減 する。
		備考	小児肉腫での承認は無い。
仏国		販売名（企業名）	NAVELBINE (Pierre Fabre Pharma ONCOLOGIE)
		効能・効果	- 非小細胞肺癌 - 転移性乳癌
		用法・用量	厳密に静脈経路 単剤療法の場合:通常用量は 25~30mg/m ² (体 表面積) を週 1 回 多剤化学療法の場合:用量及び投薬頻度は治 療プロトコールによる。 注射量を生理食塩液 (例えば 125mL) で希釈 し、短時間で点滴する (6~10 分)。投与後に 多量の生理食塩液により静脈を十分に洗浄 しなければならない。
		備考	小児肉腫での承認は無い。
加国		販売名（企業名）	NAVELBINE (Pierre Fabre Pharma Canada Inc.)
		効能・効果	進行非小細胞肺癌における単剤あるいは併 用 転移乳癌に対する 1 次治療後 アントラサイクリンベース補助療法後 6 ヶ 月以内に再発した転移乳癌
		用法・用量	静脈注射 単剤療法の場合、30 mg/m ² の毎週投与。静

			脈内より 6 から 10 分で投与することが薦められる。臨床試験においては、腫瘍が増大するあるいは用量規制限毒性が認められるまで毎週投与された。
		備考	小児肉腫での承認は無い。
豪国	販売名（企業名）	NAVELBINE (Pierre Fabre Medicament Australia Pty Limited)	
	効能・効果	進行乳癌における標準療法後の単剤あるいは併用 進行非小細胞肺癌の 1 次療法として単剤あるいは併用 IB 期以上の非小細胞肺癌完全切除症例に対するシスプラチンとの併用	
	用法・用量	進行乳癌および進行非小細胞肺癌 <ul style="list-style-type: none"> 単剤療法では通常 25-30 mg/m² の毎週静脈内投与 併用療法では単剤と同様の投与量で頻度を減らし、day 1 および 8 あるいは day 1 および 5 の 3 週毎 切除非小細胞肺癌（IB 期以上） 非小細胞肺癌（IB 期以上）完全切除症例におけるシスプラチンとの併用では NAVELBINE 25-30 mg/m ² の毎週静脈内投与。シスプラチンの投与は、day 1、29、57 および 85 に 100 mg/m ² を 1 時間以上かけて静脈内投与。	
	備考	小児肉腫での承認は無い。	

欧米等 6 各国での標準的使用状況
 （欧米等 6 各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。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

〔欧米等 6 各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 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft tissue sarcoma ver. 1. 2. 2013. ¹⁾ ② National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment. Date of last modified, 26 Nov 2013. ²⁾

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① <u>軟部肉腫、横紋筋肉腫</u> ② <u>再発又は難治性の横紋筋肉腫</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	① <u>本剤 30mg/m² を 1 週間間隔で 6 週連続投与し、7 週目、8 週目は休薬⁶⁾</u> 又は 本剤 30mg/m ² を 1 週間間隔で 2 週連続投与し、3 週目は休薬 ³⁾ 又は <u>本剤 25mg/m² を 1 週間間隔で 3 週連続投与し、4 週目は休薬する、シクロホスファミド 25mg/m² を 28 日間連続経口投与^{4), 5)}</u> ② <u>本剤 30mg/m² を 1 週間間隔で 6 週連続投与し、7 週目、8 週目は休薬⁶⁾</u> 又は 本剤 30mg/m ² を 1 週間間隔で 2 週連続投与し、3 週目は休薬 又は <u>本剤 25mg/m² を 1 週間間隔で 3 週連続投与し、4 週目は休薬する、シクロホスファミド 25mg/m² を 28 日間連続経口投与</u>
	ガイドラインの根拠論文	A) Casanova M et al. Cancer 94:3263-3268, 2002 ³⁾ B) Casanova M et al. Cancer 101:1664-1671, 2004 ⁴⁾ C) Minard-Colin V et al. Eur J Cancer 48:2409-16, 2012 ⁵⁾ D) Kuttesch JF et al. Ped. Blood Cancer 53:590-593, 2009 ⁶⁾	
	備考		
英国	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)		

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	調査したが文献的根拠が得られなかった
独国		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	調査したが文献的根拠が得られなかった
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	調査したが文献的根拠が得られなかった
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	調査したが文献的根拠が得られなかった
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	調査したが文献的根拠が得られなかった

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)

① 公表文献は Pub Med にて検索した。

("vinorelbine"[Supplementary Concept] OR "vinorelbine"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]) 2013年12月得られた結果のうち小児悪性固形腫瘍を対象とした論文を選択した。

② 成書は代表的な小児がんのテキストである以下を参照した。

Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition, 2011; edited by Pizzo PA, Poplack DG. Lippincott Williams & Wilkins⁷⁾

<海外における臨床試験等>

1) Johansen M et al. Phase I Evaluation of Oral and Intravenous Vinorelbine in Pediatric Cancer Patients: A Report from the Children's Oncology Group. Clinical Cancer Research 2006; 12: 516 - 522. ⁸⁾

試験タイプ: ビノレルビンは従来のビンカアルカロイド系抗がん剤の構造を一部修飾することにより神経毒性の軽減を図った抗がん剤である。本試験は小児患者における用量制限毒性の探索と最大耐容量の設定を目的に Children's Oncology Group Study(以下、「COG」)が施行した第I相試験。

方法: 2 - 17歳の再発・難治性小児がん患者29名を対象とした。

用法・用量は週1回で計6回の試験投与を行ったが初回は経口投与を行い2週以降は経静脈投与としては24から37.5 mg/m²へ25%ずつ段階的に増量した。有害事象評価と薬物動態の検討を行った。

結果: 用量制限毒性は可逆性の好中球減少であった。頻度の高い非血液毒性は28%に認められたGrade 2以下の嘔気/嘔吐と24%に認められた肝逸脱酵素の一過性上昇であった。薬物動態の試験の結果平均全身クリアランスは1.75 ± 1.0 L/h/kgで成人での検討より高値であった。また平均半減期は16.5 ±

19.7h であった。小児における本剤の血漿濃度時間曲線下面積は成人より小さかった。この投与スケジュールに於ける小児のビノレルビン最大耐容量は $30\text{mg}/\text{m}^2$ で成人と同量である。

2) Kuttesch JF et al. Phase II evaluation of intravenous vinorelbine (Navelbine) in recurrent or refractory pediatric malignancies: a Children's Oncology Group study. *Pediatric blood & cancer* 2009; 53(2): 590-593. ⁶⁾

ガイドラインの根拠論文 D)

試験タイプ：他の抗がん剤に不応性となった進行期の小児および若年成人の固形腫瘍患者に於けるビノレルビンの耐容性と有効性を検討するために COG が行った第Ⅱ相試験。

方法：50名の再発・難治性小児がん患者(肉腫20名、脳腫瘍22名、神経芽腫[NB]8名)を対象とした。

用法・用量は本剤を週1回6週間連続して経静脈投与し2週間休薬するスケジュール。8週を1サイクルとしてこれを反復した。当初の35例はビノレルビンを1回に $33.75\text{mg}/\text{m}^2$ 経静脈投与したが、25例に Grade3 又は4の好中球減少を認めたため残りの15例においては1回投与量を $30\text{mg}/\text{m}^2$ で行った。

結果：対象例の中間年齢は10歳(1歳から25歳)であった。

有効性について、1例(2%)に完全寛解(横紋筋肉腫[RMS])、5例(10%)に部分寛解(PR)(4例RMS、2例脳腫瘍)、15例(30%)に不変(SD)(6例RMS、3例RMS以外の肉腫[non-RMS]、3例脳腫瘍、3例NB)を認めた。

安全性について、 $33.75\text{mg}/\text{m}^2$ 投与で35例中25例(75%)に grade3 又は4の好中球減少を認め26%に次コースの治療開始遅延や減量が必要であった。そのため $30\text{mg}/\text{m}^2$ に減量され試験が継続された。減量後の15例中10例(67%)に grade3 又は4の好中球減少を認めが遅延や減量は不必要であった。その他20%に貧血を認め、8%に Grade3 の知覚神経障害を認めた。治療中の死亡は例はなかった。

3) Casanova M et al. Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2002; 94(12): 3263-3268. ³⁾

ガイドラインの根拠論文 A)

試験タイプ：1988年9月から2001年8月まで1施設で登録された他の抗がん剤による化学療法歴のある進行期の小児肉腫患者に於けるビノレルビンの安全性と有効性を検討する。

方法：33名の進行期小児肉腫患者(RMS13名、non-RMS6名、ユーイング肉腫[EWS]9名、骨肉腫[OS]6名)を対象とした。

用法・用量は本剤 $30\text{mg}/\text{m}^2$ を1週間間隔で2週連続して経静脈投与し、3週目

は休薬。21日を1サイクルとしてこれを反復した。

結果：対象症例の中間年齢は16歳(2-29歳)であった。178回の化学療法が施行された。

有効性について、28名が有効性の評価が可能であった。8例(28.6%)にPR(6例RMS、1例OS、1例EWS)、10例(35.7%)にSD(4例RMS、2例OS、3例EWS)を認めた。平均奏効期間は10ヶ月であった。

安全性について、63%にGrade3-4の好中球減少を認めた。非血液毒性は1例の麻痺性イレウスを経験した他はGrade2以下にとどまり重篤な有害事象は経験されなかった。末梢静脈から投与を行った16例中5例(31%)に静脈炎を認めた。放射線療法を併用しても毒性の増強は認めなかった。ビノレルビンは治療歴のある小児肉腫患者に対しても安全性に優れ、特に横紋筋肉腫に対して有望な薬剤と評価された。

4) Casanova M et al. Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. Cancer 2004; 101(7): 1664-1671.⁴⁾

ガイドラインの根拠論文B)

試験タイプ：経口少量シクロホスファミドの併用療法におけるビノレルビンの用量設定と併用療法の安全性を評価する、パイロット試験。

方法：18名の外科的治療の適応や他の有効な化学療法が無い進行期小児肉腫患者(RMS9名、悪性末梢神経鞘腫瘍[MPNST]2名、線維形成小円形細胞腫瘍[DSRCT]2例、滑膜肉腫[SS]2例、non-RMS3名を対象とした。

治療は外来で行われた。

用法・用量はシクロホスファミドを25mg/m²に固定して28日間連続経口投与した。本剤は1週間間隔で3週連続経静脈投与し、4週目は休薬した。28日を1サイクルとしてこれを反復した。ビノレルビンの投与量は15mg/m²から開始して5mg/m²ずつで増量し3名コホート法でMTDを検討した。最初の2コースの治療期間に認めたGrade4の好中球減少、Grade4の血小板減少およびGrade3或いは4の非血液毒性をDLTと定義した。またコース開始基準を満たさずに2週間以上次のコースが開始できなかった場合及びDay8或いは15のビノレルビンの投与が毒性のため施行できなかった場合もDLTと評価した。有効性の評価はRECSTを用いた。

結果：対象症例の中間年齢は12歳(2-23歳)であった。90コースの治療が行われた。

有効性について、測定可能病変をもつ17例を評価対象とした。1例(6%)にCR(RMS)、6例(35%)にPR(2例RMS、1例DSRCT、1例SS、2例non-RMS)、4例(24%)にSD(2例RMS、1例SS、1例non-RMS)を認めた。

推奨投与量について、ビノレルビン25mg/m²の投与までDLTの出現は認めず30mg/m²の投与でGrade4の好中球減少が2/5例で経験されたためMTDと判断

した。25mg/m²の投与で更に3名の検討を行ったがDLTは認めずこの投与量が推奨投与量とされた。

安全性について、Grade3 或いは4の好中球減少は13/17例(72%)、43/90治療コース(48%)において認められた。25mg/m²の投与ではGrade3 或いは4の好中球減少が15/41治療コース(37%)で認め、Grade4も2/41治療コースで認めたが3コース以降であったのでDLTとは評価されなかった。好中球減少期に呼吸器感染症を合併した1名のみが入院治療を必要とした。Grade3 或いは4の血小板減少、貧血は認めなかった。Grade3以上の非血液毒性も認めなかった。この併用療法は安全に優れまた再発性肉腫に有効性を示す可能性が高いと評価された。

5) Minard-Colin V et al. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: Good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma - A report from the Societe Francaise des Cancers et leucemies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). European journal of cancer 2012; 48(15): 2409-16.⁵⁾

ガイドラインの根拠論文C)

試験タイプ: 再発難治性の小児及び若年成人固形腫瘍に対するビノレルビンと経口少量シクロホスファミドの併用療法の有効性、安全性とPK(薬物動態)を評価する第II相試験。

方法: 117名の標準的治療が無く評価可能病変を持つ難治性小児悪性固形腫瘍患者(RMS 50名、non-RMS 18名、NB 16名、OS 10名、EWS 16例、髄芽腫[MB]7例、を対象とした。

用法・用量、本剤 25mg/m²を1週間間隔で3週連続経静脈投与し、4週目は休薬する、**シクロホスファミド** 25mg/m²を28日間連続経口投与。28日を1サイクルとしてこれを反復した。初期の7名は本剤の投与量を30 mg/m²としたがパイロット試験の結果に則り25mg/m²に減量して継続した。

奏効は2サイクル単位でWHO criteriaで評価した。

有害事象はNCI-CTC ver2.0で評価した。

4歳から15歳の18名の患者を対象に治療1コース目と2コース目に本剤のPKを評価し成人(63例)と比較した。

結果: 対象症例の中間年齢は12歳(1-24歳)であった。334コースの治療が行われた。

有効性について、50例のRMSにおけるOPR(the best overall response rate : CR+PR)は36%(95%CI, 23-49%)(18/50)でCRを8%(4/50)、PRを28%(14/50)認めた。また24%がSDであった。EWS、non-RMS、NBにおけるOPRは各々15%(2/15)、6%(1/15)、6%(1/15)であった。またEWS、non-RMS、NBにおけるSDは各々19%(3/15)、33%(6/15)、13%(2/15)であった。OSとMBにおい

てはPR以上の有効例を認めなかった。

治療の実行性について、117例に対して334コース(中央値2コース)が施行された。評価可能な330コース中105コース(46例)において抗がん剤の減量か一時中断が必要になった。主因は血液毒性であった。7日以上の治療開始遅延を認めた治療コースは4%にとどまった。レジメン治療中止の原因は原疾患の増悪85例、将来的有益性の欠如4例、血液毒性1例、放射線療法のため2例、外科的摘出術による標的病変の消失3例、患者選択2例。

安全性について、45/117(38%)例、66/330(20%)コース治療においてGrade3/4の好中球減少を認めた。そして18/117(15%)例、21/330(6%)コース治療において好中球減少性発熱を認めた。Grade3/4の貧血は17/117(15%)例、25/330(8%)コース治療において認め、Grade3の血小板減少は5/117(4%)例、5/330(1%)コース治療において認めた。Grade3/4の非血液毒性として食欲不振、無力、末梢神経障害、嘔吐、鼻出血、低ナトリウム血症、粘膜炎、腹腔内出血(血小板正常)、好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染を認めた。末梢神経障害は3例に認められたが、他の有害事象は2例以下にとどまった。出血性膀胱炎は認めなかった。研究期間中の治療関連死は認めなかった。

PKについて、体表面積に即してビノレルビンの投与量を決定した場合、4歳15歳までの小児のビノレルビンクリアランス(L/h/m²)は1コース目が24.1±7.29 [10.4-38.5]、2コース目が22.3±5.46 [12.1-30.0]で成人が25.9±6.0 [12.5-40.8]であることから有意差はなかった。また血液濃度時間曲線下面積(AUC)(h ng/mL)は小児の1コース目が1149±446 [661-2347]、2コース目が1175±994 [843-2087]で成人が1023±273 [613-2001]であることからこれも有意差はなかった。以上よりビノレルビンのクリアランスには年齢による変化は認めなかった。

<日本における臨床試験等* >

1) 報告無し。

※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) 報告無し。

(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, 6th edition, 2011; edited by Pizzo PA, Poplack DG. Lippincott Williams & Wilkins⁷⁾

横紋筋肉腫の章に本薬に関して、以下の内容が記載されている。

「ビノレルビンは半合成ビンクアルカロイドでユニークな薬理作用を示し再

発難治の横紋筋肉腫や軟部肉腫に有効性を示す。」

<日本における教科書等>

1) 記載なし。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 米国 : National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft tissue sarcoma ver.1.2.2013.¹⁾

①ビノレルビン単剤

軟部肉腫の進行例、転移例、再発例、不応例に単剤で有効な薬剤としての記載がある。(引用文献6)

横紋筋肉腫において、転移例、再発難治例に対する新規の有効な治療薬剤として本剤の単独療法が紹介されている。(引用文献3)

②シクロホスファミドとの併用療法

横紋筋肉腫において、転移例、再発難治例に対する新規の有効な治療レジメンとして本剤とシクロホスファミドとの併用療法が記載されている。(引用文献4)

効能効果と用法・用量は「欧米等6か国での標準的使用状況」で記述した。

2) 米国 : National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment. Date of last modified, 26 Nov 2013.²⁾

横紋筋肉腫の再発例の治療の項目において以下の記載がある。

①ビノレルビン単剤

第II相試験が1件行われ、再発横紋筋肉腫の患者11人中4人がビノレルビン単剤に対して反応を示した。(引用文献6)

別の試験では、若年患者(9~29歳)の12人中6人が部分寛解となった。(引用文献3)

②シクロホスファミドとの併用療法

パイロット研究で、横紋筋肉腫の患者9人中3人に客観的反応がみられた。(引用文献4)

フランスの第II相研究(N=50)では、再発または難治性横紋筋肉腫の小児が、ビノレルビンおよび低量経口シクロホスファミドによる治療を受けた。完全奏効が4人および部分奏効が14人に認められ、客観的奏効率は36%であった。(引用文献5) [証拠レベル:3iiiDiv]

効能効果と用法・用量は「欧米等6か国での標準的使用状況」で記述した。

<日本におけるガイドライン等>

1) 上記NCI-PDQの日本語版が公開されているが内容は同一である。

(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) 本医薬品は厚生労働科学研究費補助金を受け「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）」下に「再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としてのビノレルビン+シクロホスファミド対テモゾロミド+エトポシド ランダム化第Ⅱ相臨床試験」にて本邦の小児・若年成人に対する有効性および安全性を検討中である。現在登録終了後の経過観察期で最終的な試験成績は未解析である。

しかし平成24年度の研究報告書によると62例の登録があり、ランダム化クロスオーバー試験であることからその半数以上の症例に文献4)及と同様の用法・用量で本剤と経口シクロホスファミドの併用療法が行われている。また治療関連の重篤な有害事象は報告されていない。⁹⁾

(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) 「難治性小児肉腫」

妥当性について：米国の教科書の記載どおり横紋筋肉腫を始めとする難治性小児肉腫に対する効果が期待できる。ビノレルビン単剤の第Ⅱ相試験及び経口シクロホスファミドと併用した第Ⅱ相試験により非常に高い効果が横紋筋肉腫で確認されおり、同時に再発治療として期待される水準の2-3割の奏功割合がユーング肉腫でも確認されているため小児肉腫に適応がえられることは実地臨床上非常に意義が高い。特に本薬は小児肉腫の中で奏効薬剤も適応薬剤もほとんどなく、発症数が全国的に年間10例前後と限られるため通常の奏効評価が困難な、線維形成性小細胞腫瘍に腫瘍縮小効果が認められる¹⁰⁾。NCI-PDQでは非常に有効率の高い横紋筋肉腫のみの記載になっているが、NCCNのガイドラインではこれらの試験結果を受けて難治性小児肉腫に有効な薬剤としている。

以上より要望効能・効果は難治性小児肉腫とした。

<要望用法・用量について>

1) 「小児肉腫についてはビノレルビンとして、30mg/m²(体表面積)を1週間間隔で6週連続投与し、7週目、8週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者状態により適宜減量する。

経口シクロホスファミドと併用する場合にはビノレルビンとして25mg/m²(体表面積)を週1回3週連続して点滴静注し、4週目は休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者状態により適宜減量する。」

妥当性について：

米国 COG が施行した第 I 相試験、第 II 相試験より小児悪性腫瘍患者に対するビノレルビンの単独投与の用法・用量として 30mg/m²(体表面積)を 1 週間間隔で 6 週連続投与し、7 週目、8 週目は休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す方法の安全性と有効性が示されている。

本用法・用量におけるビノレルビン投与量は本邦における他の癌種での承認投与量を上回るものであるが上記臨床試験で示された小児悪性腫瘍患者における主な有害事象は好中球減少、貧血、末梢神経障害に限定されるため小児悪性腫瘍の化学療法に熟達した医師が本剤の特性を理解した上であれば試行可能であると考えられる。

本剤と経口シクロホスファミドとの併用療法は主に欧州で開発が進められておりビノレルビンとして 25mg/m²(体表面積)を週 1 回 3 週連続して点滴静注し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして、投与を繰り返す。この併用レジメンで発現した主な有害事象もビノレルビンの国内添付文書で述べられている有害事象とほぼ同様であり実地臨床上も管理可能と考えられる。また本邦小児固形腫瘍に対する臨床試験でも同様のレジメンで評価を行っている。

以上より上記用法・用量が妥当であると判断した。

<臨床的位置づけについて>

横紋筋肉腫を初めとする小児肉腫の難治例に対するセカンドライン治療、サードライン治療として有効性と安全性のバランスに優れた有用な薬剤となり得る。

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、国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人再発又は難治性の小児肉腫に対する本薬の有効性・安全性は証明されていると考える。

したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft tissue sarcoma ver.1.2.2013.

2) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood

- Rhabdomyosarcoma Treatment. Date of last modified, 26 Nov 2013.
- 3) Casanova M et al. Vinorelbine in previously treated advanced childhood sarcomas: evidence of activity in rhabdomyosarcoma. *Cancer* 2002; 94(12): 3263-3268.
 - 4) Casanova M et al. Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. *Cancer* 2004; 101(7): 1664-1671.
 - 5) Minard-Colin V et al. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: Good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma - A report from the Societe Francaise des Cancers et leucemies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). *European journal of cancer* 2012; 48(15): 2409-16.
 - 6) Kuttesch JF et al. Phase II evaluation of intravenous vinorelbine (Navelbine) in recurrent or refractory pediatric malignancies: a Children's Oncology Group study. *Pediatric blood & cancer* 2009; 53(2): 590-593.
 - 7) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition, 2011; edited by Pizzo PA, Poplack DG. Lippincott Williams & Wilkins
 - 8) Johansen M et al. Phase I Evaluation of Oral and Intravenous Vinorelbine in Pediatric Cancer Patients: A Report from the Children's Oncology Group. *Clinical Cancer Research* 2006; 12: 516 - 522.
 - 9) 小川淳. 再発小児固形腫瘍に対する低侵襲性外来治療としてのビンORELBINE+シクロホスファミド対テモゾロミド+エトポシド ランダム化第II相臨床試験 平成24年度 総括・分担研究報告書
 - 10) Ferrari A et al. Response to Vinorelbine and Low-Dose Cyclophosphamide Chemotherapy in two Patients With Desmoplastic Small Round Cell Tumor. *Pediatric blood & cancer* 2007; 49: 864-866.