

(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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本小児血液がん学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名； ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名； )	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	イリノテカン塩酸塩水和物
	販売名	①カンプト点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg、 ②トポテシン点滴静注 40mg、同点滴静注 100mg
	会社名	①株式会社ヤクルト本社 ②第一三共株式会社
	国内関連学会	日本臨床腫瘍学会 日本整形外科学会 (選定理由) 対象疾患の治療に係るため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 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・難治性ユーイング肉腫
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	主にテモゾロミドとの併用療法 イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、 10~20mg/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。
	備考	(特記事項等) ユーイング肉腫を含む小児悪性固形腫瘍が本剤の効能・効果として認められているため、成人の再発・難治性ユーイング肉腫に対する要望である。 <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<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 <u>25</u> 人          &lt;推定方法&gt;          日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会の疾患登録集計では2006-2012年の平均で年40人の15歳以上の新規ユーイング肉腫の発症を認めている。米国での同疾患の生存率が50-60%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60%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><b>効能・効果</b>          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</p> <p><b>用法・用量</b>          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。</p> <p><b>A法：</b>          イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、100mg/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。</p> <p><b>B法：</b>          イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、150mg/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。</p> <p><b>C法：</b>          イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、成人に1日1回、40mg/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。</p> <p><b>D法：</b>          イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20mg/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</p>

	<p>休薬する。 これを1クールとして、投与を繰り返す。</p> <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、180mg/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。 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500mL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250mL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100mL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 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>再発・難治性ユーイング肉腫は致死的な疾患である。</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>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)</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、欧米において再発・難治性ユーイング肉腫に対する標準的療法に位置づけられており、上記ウに該当すると考えた。</p>

追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input type="checkbox"/> 可 <input checked="" type="checkbox"/> 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。)	<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 <sup>1)</sup>	販売名 (企業名)  効能・効果  用法・用量	CAMPTOSAR (Pfizer Inc)  ・ イリノテカン塩酸塩製剤 (以下、「本薬」) は、転移を有する結腸・直腸癌患者に対するフルオロウラシル (以下、「5-FU」) 及びロイコボリン (以下、「LV」) との併用での一次治療を適応とする。 ・ 本薬は、5-FU ベースの一次治療実施後に再発又は進行した転移を有する結腸・直腸癌患者に対する治療を適応とする。  1. 結腸・直腸癌における併用レジメン 1 及び 2 本薬は、LV 及び 5-FU 投与後、90 分かけて点滴静注すること。現在推奨されているレジメンを表 1 に示す。 以下の状態の患者には、本薬開始用量の 1 段階減量を考慮する：骨盤／腹部放射線療法の前治療歴、Performance Status 2、又はビリルビン増加。これらの患者への推奨用量に関する情報が十分でないことから、ビリルビン値が 2mg/dL を超える患者への投与は推奨されない。 表 1：併用投与の投与レジメン及び用量調節 <sup>a</sup> <table border="1" data-bbox="687 1966 1362 2020"> <tr> <td>レジメン 1 急速静注</td> <td>本薬</td> <td>125mg/m<sup>2</sup>を 90 分以上かけて点滴静注 (第 1,8,15,22 日)</td> </tr> </table>	レジメン 1 急速静注	本薬
レジメン 1 急速静注	本薬	125mg/m <sup>2</sup> を 90 分以上かけて点滴静注 (第 1,8,15,22 日)			

		5-FU/LV との併用投与で6週間を1サイクル (次サイクルは第43日目に開始)	LV	20mg/m <sup>2</sup> を急速静注(第1,8,15,22日)		
			5-FU	500mg/m <sup>2</sup> を急速静注(第1,8,15,22日)		
			開始用量及び変更後の用量(mg/m <sup>2</sup> )			
				開始用量	1段階減量	2段階減量
			本薬	125	100	75
			LV	20	20	20
			5-FU	500	400	300
		レジメン2 静注5-FU/LV との併用投与で6週間を1サイクル (次サイクルは第43日目に開始)	本薬	180mg/m <sup>2</sup> を90分以上かけて点滴静注(第1,15,29日)		
			LV	200mg/m <sup>2</sup> を2時間以上かけて点滴静注(第1,2,15,16,29,30日)		
			5-FU	400mg/m <sup>2</sup> を急速静注(第1,2,15,16,29,30日)		
			急速静注			
			5-FU	600mg/m <sup>2</sup> を22時間以上かけて点滴静注(第1,2,15,16,29,30日)		
			点滴静注 <sup>b</sup>			
			開始用量及び変更後の用量(mg/m <sup>2</sup> )			
				開始用量	1段階減量	2段階減量
			本薬	180	150	120
			LV	200	200	200
			5-FU			
			急速静注	400	320	240
			5-FU			
			点滴静注 <sup>b</sup>	600	480	360
<p>a 毒性症状の継続している患者には、2段階減量より更に20%まで減量してもよい。毒性が忍容可能なものであれば、患者に対する臨床的有用性が続く限り、後続サイクルの治療を継続することができる。</p> <p>b 急速静注後に、点滴静注を行う。</p> <p><b>用量調節</b></p> <p>表1「併用投与の投与レジメン及び用量調節」の推奨用量を基準として、表2「本薬/5-FU/LV併用レジメンに関して推奨される用量調節」の指示に従って、その後の投与量を調節すること。用量調節はすべて、その時点までにみられた最もグレードの高い毒性に基づくものとする。</p> <p>表2: 本薬/5-FU/LV 併用レジメンに関して推奨される用量調節</p> <p>患者は、次の化学療法開始の少なくとも24時間前に、下痢の治療を必要としない、投与前の腸機能に回復していなければならない。顆粒球数が1,500/mm<sup>3</sup>以上に回復し、血小板数が100,000/mm<sup>3</sup>毒性以上に回復、かつ投与に関連した下痢が完全に回復するまで、新たな治療サイクルを開始しないこと。投与関連の毒性から回復するまで、投与を1~2週間延期すること。2週間延期しても患者が回復しない場合は、治療の中止を考慮すること。</p>						
			毒性 NCI CTC Grade <sup>a</sup> (数値)	治療サイクル中		その後の治療サイクルの開始時点 <sup>b</sup>

			毒性なし	用量維持	用量維持
			好中球減少症 1 (1,500～1,999/mm <sup>3</sup> ) 2 (1,000～1,499/mm <sup>3</sup> ) 3 (500～999/mm <sup>3</sup> ) 4 (500/mm <sup>3</sup> 未満)	用量維持 1段階減量 Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量 Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量	用量維持 用量維持 1段階減量 2段階減量
			好中球減少性発熱	回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量	
			その他の血液毒性	治療サイクル中並びにその後の治療サイクルの開始時点における白血球減少症又は血小板減少症に関する用量調節についても NCI 毒性規準に基づくものとし、上記の好中球減少症の場合の推奨と同一とする。	
			下痢 1 (投与前と比べて排便 2～3 回/日増加) 2 (投与前と比べて排便 4～6 回/日増加) 3 (投与前と比べて排便 7～9 回/日増加) 4 (投与前に比べて排便 10 回以上/日増加)	ベースラインに回復するまで投与を延期し、同一用量を投与 ベースラインに回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量 ベースラインに回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量 ベースラインに回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量	用量維持 用量維持 1段階減量 2段階減量
			その他の非血液学的毒性 <sup>o</sup> 1 2 3 4	用量維持 Grade 1以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量 Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量 Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量 粘膜炎/口内炎では、5-FUのみを減	用量維持 用量維持 1段階減量 2段階減量 粘膜炎/口内炎では、5-FUのみを減

			量し、本薬は減量しない。	量し、本薬は減量しない。						
<p>a National Cancer Institute 共通毒性規準 (version 1.0)</p> <p>b 前回のサイクルで使用した開始用量と比較する</p> <p>c 脱毛症、食欲不振、無力症を除く</p>										
<p>2. 結腸・直腸癌における単独投与レジメン 1 及び 2</p> <p>本薬は、90 分かけて点滴静注すること。現在推奨されているレジメンを表 3 に示す。</p> <p>以下の状態の患者には、本薬開始用量の 1 段階減量を考慮する：骨盤／腹部放射線療法の前治療歴、Performance Status 2、又はビリルビン増加。これらの患者への推奨用量に関する情報が十分でないことから、ビリルビン値が 2mg/dL を超える患者への投与は推奨されない。</p>										
<p>表 3：本薬単独投与レジメン及び用量調節</p>										
<p>レジメン 1 (週 1 回投与)<sup>a</sup></p>		<p>125mg/m<sup>2</sup>を 90 分以上かけて点滴静注 (第 1,8,15,22 日)、その後 2 週間休薬</p> <p>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</p> <table border="1"> <tr> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td>125</td> <td>100</td> <td>75</td> </tr> </table>			開始用量	1 段階減量	2 段階減量	125	100	75
開始用量	1 段階減量	2 段階減量								
125	100	75								
<p>レジメン 2 (3 週間に 1 回投与)<sup>b</sup></p>		<p>350mg/m<sup>2</sup>を 90 分以上かけて点滴静注 (3 週間に 1 回)</p> <p>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</p> <table border="1"> <tr> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td>350</td> <td>300</td> <td>250</td> </tr> </table>			開始用量	1 段階減量	2 段階減量	350	300	250
開始用量	1 段階減量	2 段階減量								
350	300	250								
<p>a 以降の用量は、個々の患者の忍容性に依りて、25~50mg/m<sup>2</sup> ずつ、最大 150mg/m<sup>2</sup> まで又は最小 50mg/m<sup>2</sup> まで調節してもよい。</p> <p>b 以降の用量は、個々の患者の忍容性に依りて 50mg/m<sup>2</sup> ずつ、最小 200mg/m<sup>2</sup> まで調節してもよい。</p> <p>c 毒性が忍容可能なものであれば、患者に対する臨床的有用性が続く限り、後続サイクルの治療を継続することができる。</p>										
<p>用量調節</p> <p>表 3「本薬単独投与レジメン及び用量調節」の推奨用量を基準として、表 4「単独投与に関して推奨される用量調節」の指示に従ってその後の投与量を調節すること。用量調節はすべて、その時点までに認められた最もグレードの高い毒性に基づくものとする。</p>										
<p>表 4：単独投与に関して推奨される用量調節<sup>a</sup></p> <p>顆粒球数が 1,500/mm<sup>3</sup> 以上に回復し、血小板数が 100,000/mm<sup>3</sup> 以上に回復、かつ投与に関連した下痢が完全に回復するまで、新たな治療サイクルを開始しないこと。投与関連の毒性から回復するまで、投与を 1~2 週間延期すること。2 週間延期しても患者が毒性から回復しない場合は、治療の中止を考慮すること。</p>										
<p>毒性 NCI Grade<sup>b</sup> (数値)</p>		<p>治療サイクル中</p>	<p>その後の治療サイクルの開始時点(十分な回復後)、前回のサイクルにおける開始用量と比較する</p>							

			こと <sup>a</sup>		
			週1回	週1回	3週間ごとに1回
		毒性なし	用量維持	150mg/m <sup>2</sup> の最高用量まで25mg/m <sup>2</sup> ずつ増量	用量維持
		好中球減少症 1 (1,500～1,999/mm <sup>3</sup> ) 2 (1,000～1,499/mm <sup>3</sup> ) 3 (500～999/mm <sup>3</sup> )	用量維持 25mg/m <sup>2</sup> 減量	用量維持 用量維持 25mg/m <sup>2</sup> 減量	用量維持 用量維持 50mg/m <sup>2</sup> 減量
		4 (500/mm <sup>3</sup> 未満)	Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで25mg/m <sup>2</sup> 減量 Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで50mg/m <sup>2</sup> 減量	50mg/m <sup>2</sup> 減量	50mg/m <sup>2</sup> 減量
		好中球減少性発熱	投与を中止し、回復した時点で50mg/m <sup>2</sup> 減量	50mg/m <sup>2</sup> 減量	50mg/m <sup>2</sup> 減量
		その他の血液学的毒性	治療サイクル中並びにその後の治療サイクルの開始時点における白血球減少症又は血小板減少症に関する用量調節についてもNCI毒性規準に基づくものとし、上記の好中球減少症の場合の推奨と同一とする。		
		下痢 1 (投与前と比べて排便2～3回/日増加) 2 (投与前と比べて排便4～6回/日増加) 3 (投与前と比べて排便7～9回/日増加)	用量維持 25mg/m <sup>2</sup> 減量 Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで25mg/m <sup>2</sup> 減量	用量維持 用量維持 25mg/m <sup>2</sup> 減量	用量維持 用量維持 50mg/m <sup>2</sup> 減量
		4 (投与前に比べて排便10回以上/日増加)	Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで50mg/m <sup>2</sup> 減量	50mg/m <sup>2</sup> 減量	50mg/m <sup>2</sup> 減量
		その他の血液学的毒性 <sup>c</sup> 1	用量維持	用量維持	用量維持

			<p>2 3</p> <p>25mg/m<sup>2</sup>減量 Grade 2 以下に回復するまで投与を中止し、次いで 25mg/m<sup>2</sup>減量</p>	<p>用量維持 25mg/m<sup>2</sup>減量</p>	<p>用量維持 25mg/m<sup>2</sup>減量</p>	
			<p>4</p> <p>Grade 2 以下に回復するまで投与を中止し、次いで 50mg/m<sup>2</sup>減量</p>	<p>50mg/m<sup>2</sup>減量</p>	<p>50mg/m<sup>2</sup>減量</p>	<p>a 用量調節はすべてそれ以前の最もグレードの高い毒性に基づくものとする b National Cancer Institute 共通毒性規準 (version 1.0) c 脱毛症、食欲不振、無力症を除く</p> <p><b>3. UGT1A1 活性低下患者への投与量</b></p> <p>UGT1A1*28 対立遺伝子がホモ接合体であることが既知の患者には、本薬を他の薬剤と併用、あるいは単剤で投与する場合、本薬の開始用量を少なくとも 1 段階以上減量することを考慮する。ただし、本患者集団でどの程度減量すべきかは明確になっていないため、個々の患者の治療に対する忍容性に応じて以後の用量調節を考慮すること (表 1~4 を参照)。</p> <p><b>4. 前投薬</b></p> <p>患者に制吐剤を前投与することが推奨される。週 1 回投与方法による臨床試験では、患者の大多数が、デキサメサゾン 10mg を 5-HT<sup>3</sup> 受容体拮抗薬 (オンダンセトロンやグラニセトロン等) のような別のタイプの制吐剤と併せて投与された。制吐剤の投与は、投与日の本薬投与の少なくとも 30 分以上前に開始すること。医師は、必要に応じて、その後の制吐法 (例: プロクロルペラジン等) の実施について検討すること。同様の制吐法は本薬との併用療法でも行うこと。コリン作動性症候群を認めた患者には、アトロピンの予防投与又は治療的投与を検討すること</p> <p><b>5. 点滴溶液の調製</b></p> <p>粒子状物質の混入及び変色がないかバイアルの内容物を点検し、製剤をバイアルからシリンジに移す時にも再度点検する。</p> <p>本薬は単回使用とし、未使用残液は廃棄すること。本薬は、希釈してから点滴に供する。望ましくは米</p>

		<p>国薬局方（USP）5%ブドウ糖注射液、又は0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈し、最終濃度を0.12～2.8mg/mLの範囲とすること。点滴溶液に他の薬剤を添加してはならない。</p> <p>本薬の溶液は、室温、蛍光照明下で24時間まで物理的及び化学的に安定である。5%ブドウ糖注射液で希釈し、冷蔵（約2～8° C、36～46° F）、遮光保存した場合は、48時間まで物理的及び化学的に安定である。0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈した混和液の冷蔵保存は、低頻度かつ散発的に目視可能な粒子状物質を生じることがあるので、推奨されない。本薬及び本薬を混合した溶液を凍結すると薬物が沈殿する可能性があるため、凍結してはならない。</p> <p>本薬は、抗菌性防腐剤を含まないため、調製後直ちに使用すること。希釈時に微生物で汚染される可能性があるため、5%ブドウ糖注射液を用いて調製した場合は、冷蔵（2～8° C、36～46° F）保存で24時間以内に使用することが望ましい。5%ブドウ糖注射液又は塩化ナトリウム注射液で調製し、室温保存する場合は、4時間以内に使用すること。厳密な無菌状態下（ラミネアーエアーフローベンチ等）で希釈、調製する場合は、室温保存で12時間以内に、あるいは冷蔵（2～8° C、36～46° F）保存で24時間以内に使用する（静注を完了する）こと。</p> <p>6. 安全な取扱い</p> <p>本薬から調製する点滴溶液の取扱い及び調製には注意が必要である。手袋の使用が推奨される。本薬の溶液が皮膚についた場合には直ちに石鹼と水で皮膚を十分に洗うこと。本薬が粘膜に付着した場合には、水で十分に洗い流すこと。抗がん剤の取扱いおよび廃棄については複数のガイドラインが入手できる。</p> <p>7. 漏出</p> <p>薬液が血管外に漏出しないよう注意し、点滴部位に炎症の兆候がないか十分に観察すること。血管外に漏出した場合は、漏出部位を滅菌水で洗い、氷で冷やすことが推奨される。</p>
	備考	再発・難治性ユーイング肉腫の効能効果について

			は、承認されていない
	英国 <sup>2)</sup>	販売名（企業名）	CAMPTO 20 mg/ml, concentrate for solution for infusion (Pfizer Limited)
		効能・効果	<p>本薬は、進行結腸・直腸癌患者に対する以下の治療を適応とする：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 化学療法治療歴のない進行癌患者に対する 5-FU 及び葉酸（以下、「FA」）との併用投与</li> <li>・ 確立された 5-FU を含む前治療が無効であった患者に対する単独投与</li> </ul> <p>転移病変に対する治療歴がない又は本薬を含む化学療法に不応となった、KRAS 野生型及び上皮成長因子受容体（EGFR）陽性の転移を有する結腸・直腸癌患者に対して、本薬とセツキシマブの併用投与が適用される。</p> <p>転移を有する結腸・直腸癌患者に対する一次治療として、本薬、5-FU、FA 及びベバシズマブの併用投与が適用される。</p> <p>転移を有する結腸・直腸癌患者に対する一次治療として、本薬及びカペシタビンの併用投与、又は本薬、カペシタビン及びベバシズマブの併用投与が適用される。</p>
		用法・用量	<p>成人に対してのみ使用する。本薬は末梢又は中心静脈内に投与する。</p> <p>〔推奨用量〕</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 単剤療法（既治療患者） 本薬の推奨用量は 350mg/m<sup>2</sup></li> <li>2. 併用療法（未治療患者）であり、30～90 分かけて静脈内投与し、3 週間毎に繰り返す。</li> </ol> <p>5-FU 及び FA と併用投与した際の本薬の安全性及び有効性は、下記の用法・用量で検討された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本薬及び 5-FU/FA、2 週 1 回投与 本薬の推奨用量は 180mg/m<sup>2</sup> であり、30～90 分かけて静脈内投与し、その後 FA 及び 5-FU を投与する。これを 2 週間毎に繰り返す。</li> </ul> <p>セツキシマブとの併用投与の用量・用法については、セツキシマブの添付文書を参照すること。一般に、この場合、本薬については、それまでの本薬を含む治療法の最終サイクルと同じ用量を使用する。本薬は、セツキシマブ投与終了後</p>

			<p>1 時間以内に投与しないこと。</p> <p>ベバシズマブの用法・用量については、ベバシズマブの添付文書を参照すること。</p> <p>カペシタビンとの併用投与の際の用法・用量については、「5. Pharmacodynamic properties」の項を参照し、カペシタビンの添付文書の関連項目を参照すること。</p> <p>[用量調節]</p> <p>本薬は、すべての有害事象が National Cancer Institute 共通毒性規準 (NCI-CTC) Grade 0 又は 1 に回復し、投与に起因する下痢が完全に消失した後に投与すること。</p> <p>その後の投与を開始する際に、本薬の用量、及び必要であれば 5-FU の用量は、前回投与時に認められた有害事象の最悪の Grade に応じて減量すること。投与に起因する有害事象から回復するまで、投与を 1~2 週間延期すること。</p> <p>下記の有害事象が発現した場合には、本薬及び/又は 5-FU を 15~20% 減量すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血液毒性 (Grade 4 の好中球減少症、発熱性好中球減少症 [Grade 3~4 の好中球減少症と Grade 2~4 の発熱]、血小板減少症及び白血球減少症 [Grade 4])</li> <li>・ 血液毒性以外 (Grade 3~4)</li> </ul> <p>本薬と併用投与する際のセツキシマブの推奨用量調節については、セツキシマブの添付文書を参照すること。</p> <p>本薬/5-FU/FA を併用投与する際のベバシズマブの推奨用量調節については、ベバシズマブの添付文書を参照すること。</p> <p>65 歳以上の患者に対するカペシタビンとの併用投与では、カペシタビンの添付文書に従い、カペシタビンの開始用量として 800mg/m<sup>2</sup></p> <p>[投与期間] の 1 日 2 回投与が推奨される。カペシタビンの添付文書に記載されている併用投与時の用量調節に関する推奨も参照すること。</p> <p>本薬の投与は、客観的な増悪又は忍容できない毒性の発現が認められるまで続けること。</p>
--	--	--	--

		<p>[特別な患者集団]</p> <p>肝障害を有する患者：</p> <p>1. 単独投与</p> <p>ECOG Performance Status 2 以下の患者では、本薬の開始用量は血中ビリルビン値に応じて決定する。ただし、血中ビリルビン値が正常範囲上限（施設基準値上限、以下、「ULN」）の3倍を超えないことを条件とする。高ビリルビン血症及びプロトロンビン時間が50%超の患者では、本薬のクリアランスが低下し、そのため血液毒性発現の危険性が高くなる。したがって、これらの患者では血液学的検査を1週間毎に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下の患者では、本薬の推奨用量は 350mg/m<sup>2</sup> である。</li> <li>・ ビリルビン値が ULN の 1.5～3 倍の患者では、本薬の推奨用量は 200mg/m<sup>2</sup> である。</li> <li>・ ビリルビン値が ULN の 3 倍超である患者には本薬を投与してはならない。</li> </ul> <p>2. 併用投与</p> <p>本薬が併用投与された肝障害を有する患者に関するデータは存在しない。</p> <p>腎障害を有する患者：</p> <p>腎障害を有する患者を対象とした臨床試験が行われていないため、腎障害を有する患者では本薬は推奨できない。</p> <p>高齢患者：</p> <p>高齢患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。しかしながら、高齢患者では生理機能が低下している患者の割合が高いため、用量を慎重に調節すること。また、高齢患者は集中的な観察を必要とする。</p>
	備考	再発・難治性ユーイング肉腫の効能効果については、承認されていない
独国 <sup>3)</sup>	販売名（企業名）	CAMTO®20mg/ml (PFIZER PHARMA GmbH)
	効能・効果	<p>本薬は、転移を有する結腸・直腸癌患者に対する以下の治療を適応とする：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 化学療法治療歴のない成人進行癌患者に対する 5-FU 及び FA との併用投与</li> </ul>

		<p>・ 5-FU を含む化学治療に不応となった成人患者に対する単独投与</p> <p>転移病変に対する治療歴がない又は本薬を含む化学療法に不応となった、KRAS 野生型及び EGFR 陽性の転移を有する結腸・直腸癌の成人患者に対して、本薬及びセツキシマブの併用が適用される。</p> <p>転移を有する結腸・直腸癌患者に対する一次治療として、本薬、ベバシズマブ、5-FU 及び FA の併用投与が適用される。</p> <p>転移を有する結腸・直腸癌患者に対する一次治療として、本薬及びカペシタビンの併用投与、又は本薬、カペシタビン及びベバシズマブの併用投与が適用される。</p>
	用法・用量	<p>成人に対してのみ使用する。本薬は末梢又は中心静脈内に投与する。</p> <p>[推奨用量]</p> <p>1. 単剤療法（既治療患者） 本薬の推奨用量は <math>350\text{mg}/\text{m}^2</math></p> <p>2. 併用療法（未治療患者）であり、30～90 分かけて静脈内に投与し、3 週間毎に繰り返す。</p> <p>5-FU 及び FA と併用投与した際の本薬の安全性及び有効性は、下記の用法で検討された。</p> <p>・ 本薬及び 5-FU/FA、2 週 1 回投与 本薬の推奨用量は <math>180\text{mg}/\text{m}^2</math></p> <p>セツキシマブとの併用投与の用法・用量については、セツキシマブの添付文書を参照すること。一般に、この場合、本薬については、それまでの本薬を含む治療法の最終サイクルと同じ用量を使用する。本薬は、セツキシマブ投与終了後 1 時間以内に投与しないこと。</p> <p>ベバシズマブの用量・用法については、ベバシズマブの添付文書を参照すること。</p> <p>カペシタビンとの併用投与時の用量・用法については、「5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN」の項を参照し、カペシタビンの添付文書の関連項目を参照すること。</p> <p>[用量調節]</p> <p>本薬は、すべての有害事象が NCI-CTC Grade 0 又は 1 に回復し、投与に起因する下痢が完全に消失した</p>

		<p>後に投与すること。</p> <p>その後の治療を開始する際に、本薬の用量、及び必要であれば 5-FU の用量は、前回治療サイクルで認められた有害事象の最も重い Grade に応じて減量すること。投与に起因する有害事象から回復するまで、投与を 1～2 週間延期すること。</p> <p>下記の有害事象が発現した場合には、本薬及び／又は 5-FU を 15～20%減量すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血液毒性 (Grade 4 の好中球減少症、発熱性好中球減少症 [Grade 3～4 の好中球減少症及び Grade 2～4 の発熱]、血小板減少症及び白血球減少症 [Grade 4])</li> <li>・ 血液毒性以外 (Grade 3～4)</li> </ul> <p>本薬と併用投与する際のセツキシマブの推奨用量調節については、セツキシマブの添付文書を参照すること。</p> <p>本薬/5-FU/FA と併用投与する際のベバシズマブの推奨用量調節については、ベバシズマブの添付文書を参照すること。</p> <p>65 歳以上の患者に対するカペシタビンとの併用投与では、カペシタビンの添付文書に従い、カペシタビンの初期用量として 800mg/m<sup>2</sup></p> <p>[投与期間] の 1 日 2 回投与が推奨される。カペシタビンの添付文書に記載されている併用投与時の用量調節に関する推奨も参照すること。</p> <p>本薬の投与は、客観的な増悪又は忍容できない毒性の発現が認められるまで続けること。</p> <p>[特別な患者集団]</p> <p>肝障害を有する患者：</p> <p>1. 単独投与</p> <p>ECOG Performance Status 2 以下の患者では、本薬の初期用量は血中ビリルビン値に応じて決定する。ただし、血中ビリルビン値が ULN の 3 倍を超えない患者であることを条件とする。高ビリルビン血症及びプロトロンビン時間が 50%超の患者では、本薬のクリアランスが低下し、そのため血液毒性発現の危険性が高くなる。したがって、これらの患者では血液学的検査を 1 週間毎に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ビリルビン値が ULN の 1.5 倍以下の患者では、</li> </ul>
--	--	---

		<p>本薬の推奨用量は 350mg/m<sup>2</sup> である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ビリルビン値が ULN の 1.5～3 倍の患者では、本薬の推奨用量は 200mg/m<sup>2</sup> である。</li> <li>・ ビリルビン値が ULN の 3 倍超の患者には、本薬を投与してはならない。</li> </ul> <p>2. 併用投与</p> <p>本薬が併用投与された肝障害を有する患者に関するデータは存在しない。</p> <p>腎障害を有する患者：</p> <p>腎障害を有する患者を対象とした臨床試験は行われていないため、腎障害を有する患者では本薬は推奨できない。</p> <p>高齢患者：</p> <p>高齢患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。しかしながら、高齢患者では生理機能が低下した患者の割合が高いため、用量を入念に調節すること。また、高齢患者は集中的な観察を必要とする。</p>
	備考	再発・難治性ユーイング肉腫の効能効果については、承認されていない
仏国 <sup>4)</sup>	販売名（企業名）	CAMTO 20mg/ml (Pfizer Holding France)
	効能・効果	<p>本薬は、進行結腸・直腸癌に対する治療を適応とする：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 化学療法の治療歴のない成人進行癌患者に対する 5-FU 及び FA との併用投与</li> <li>・ 5-FU を含む化学治療に不応となった患者に対する単独投与</li> </ul> <p>転移病変に対する治療歴がない又は本薬を含む化学療法に不応となった、KRAS 野生型及び EGFR 陽性の転移を有する結腸・直腸癌の成人患者に対して、本薬及びセツキシマブの併用投与が適用される。</p> <p>転移を有する結腸・直腸癌患者に対する一次治療として、本薬、5-FU、FA、及びベバシズマブの併用投与が適用される。</p> <p>転移を有する結腸・直腸癌患者に対する一次治療として、本薬及びカペシタピンの併用投与、又は本薬、カペシタピン及びベバシズマブの併用投与が適用</p>

			<p>される。</p> <p>用法・用量</p> <p>成人に対してのみ使用する。本薬は末梢又は中心静脈内に投与する。</p> <p>[推奨用量]</p> <p>1. 単剤療法（既治療患者）</p> <p>本薬の推奨用量は <math>350\text{mg}/\text{m}^2</math> であり、30～90 分かけて静脈内に投与し、3 週間毎に繰り返す。</p> <p>2. 併用療法（未治療患者）</p> <p>5-FU 及び FA と併用投与した際の本薬の安全性及び有効性は、下記の用法で検討された。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本薬及び 5-FU/FA：2 週 1 回投与</li> </ul> <p>本薬の推奨用量は <math>180\text{mg}/\text{m}^2</math> であり、30～90 分の静脈内投与として 2 週間毎に 1 回投与し、その後に FA 及び 5-FU を投与する。</p> <p>セツキシマブとの併用投与の用法・用量については、セツキシマブの添付文書を参照すること。一般に、この場合、本薬については、それまでの本薬を含む治療法の最終サイクルと同じ用量を使用する。本薬は、セツキシマブ投与終了後 1 時間以内に投与しないこと。ベバシズマブの用法・用量については、ベバシズマブの添付文書を参照すること。</p> <p>カペシタビンの併用投与の際の用法・用量については、「5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES」の項を参照し、カペシタビンの添付文書の関連項目を参照すること。</p> <p>[用量調節]</p> <p>本薬は、すべての有害事象が NCI-CTC に従い Grade 0 又は 1 に十分回復し、投与に起因する下痢が完全に消失した後に投与すること。</p> <p>その後の治療を開始する際に、本薬の用量、及び必要であれば 5-FU の用量は、前回治療サイクルで認められた有害事象の最も重い Grade に応じて減量すること。投与に起因する有害事象から回復するまで、投与を 1～2 週間延期すること。</p> <p>下記の有害事象が発現した場合には、本薬及び／又は 5-FU を 15～20% 減量すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 血液毒性：Grade 4 の好中球減少症、発熱性好中球減少症 [Grade 3～4 の好中球減少症及び Grade 2～4 の発熱]、血小板減少症及び白血球減少症</li> </ul>
--	--	--	---

			<p>[Grade 4]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血液毒性以外 (Grade 3~4)</li> </ul> <p>本薬と併用投与する際のセツキシマブの推奨用量調節については、セツキシマブの添付文書を参照すること。</p> <p>本薬/5-FU/FA と併用投与する際のベバシズマブの推奨用量調節については、ベバシズマブの添付文書を参照すること。</p> <p>65歳以上の患者に対するカペシタビンとの併用投与では、カペシタビンの添付文書に従い、カペシタビンの初期用量として <math>800\text{mg}/\text{m}^2</math> の1日2回投与が推奨される。カペシタビンの添付文書に記載されている併用投与時の用量調節に関する推奨も参照すること。</p> <p>[投与期間]</p> <p>本薬の投与は、客観的な増悪又は許容できない毒性の発現が認められるまで続けること。</p> <p>[特別な患者集団]</p> <p>肝障害を有する患者：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 単独投与</li> </ol> <p>ECOG Performance Status が2以下の患者では、本薬の初期用量は血中ビリルビン値に応じて決定する。ただし、血中ビリルビン値がULNの3倍を超えないことを条件とする。高ビリルビン血症及びプロトロンビン時間が50%超の患者では、本薬のクリアランスが低下し、それによって骨髄毒性発現の危険性が高くなる。したがって、これらの患者では血液学的検査を1週間毎に行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ビリルビン値がULNの1.5倍以下の患者では、本薬の推奨用量は <math>350\text{mg}/\text{m}^2</math> である。</li> <li>・ビリルビン値がULNの1.5~3倍の患者では、本薬の推奨用量は <math>200\text{mg}/\text{m}^2</math> である。</li> <li>・ビリルビン値がULNの3倍超の患者には、本薬を投与してはならない。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. 併用投与</li> </ol> <p>本薬が併用投与された肝障害を有する患者に関するデータは存在しない。</p> <p>腎障害を有する患者：</p> <p>腎障害を有する患者を対象とした臨床試験は行わ</p>
--	--	--	---

		<p>れていないため、腎障害を有する患者では本薬は推奨できない。</p> <p>高齢患者： 高齢患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。しかしながら、高齢患者では生理機能が低下している患者の割合が高いため、用量を入念に調節すること。また、高齢患者は集中的な観察を必要とする。</p>
	備考	再発・難治性ユーイング肉腫の効能効果については、承認されていない
加国 <sup>5)</sup>	販売名(企業名)	PrIRINOTECAN (Pfizer Canada Inc.)
	効能・効果	<p>本薬は、転移を有する結腸・直腸癌患者に対する一次治療の構成薬剤として適用される。</p> <p>また、本薬は、5-FU を含む治療後に再発又は進行した転移を有する結腸・直腸癌患者に対する単独投与も適応とする。</p> <p>本薬は、がん化学療法剤の使用経験のある医師の管理下でのみ、投与すること。十分な診断及び治療設備を直ちに利用できる場合のみ、合併症の適切な管理を行うことができる。</p> <p>高齢患者： 臨床及び薬物動態試験の結果から、65歳以上の患者では遅発性の下痢の発現リスクが高くなるので十分に観察すべきことが示唆されている。高齢患者では、使用している投与法に依じて、特定の推奨用量が適用可能である。</p> <p>小児： 小児患者に対する本薬の安全性及び有効性は、確立していない。</p>
	用法・用量	<p>[本薬の併用投与及び単独投与スケジュールに共通する推奨事項]</p> <p>次の患者への投与は推奨しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>肝転移がない場合に血清ビリルビン値が 35 <math>\mu</math>mol/L 超、トランスアミナーゼ値が ULN の 3 倍超、あるいは肝転移がある場合にトランスアミナーゼ値が ULN の 5 倍超。</li> <li>ECOG Performance Status 3 又は 4。</li> </ul> <p>治療前及び治療中に推奨される臨床検査項目は以</p>

		<p>下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各投与前に白血球分画を含む白血球数、ヘモグロビン、血小板数。</li> <li>治療開始前及び月1回、あるいは臨床的に必要と考えられた場合に、肝機能検査。</li> </ul> <p>次の患者では用量の減量を考慮してもよい。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>70歳以上の患者。</li> <li>以前に骨盤/腹部放射線療法を受けたことがある患者。</li> <li>ECOG Performance Status (PS) が2の患者。</li> <li>ビリルビン値が中等度に上昇している患者 (17~35 <math>\mu</math> mol/L)。</li> <li>Gilbert 症候群のある患者。</li> </ul> <p>投与スケジュール、用量調節、及び投与の延期については以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>各投与の前に、毒性に関して患者を注意深くモニタリングし、評価すること。</li> <li>併用投与における投与スケジュール及び用量調節について表5及び表6に、単独投与の場合については表7及び表8に各々まとめて提示した。</li> <li>用量調節は、その時点までにみられた最もグレードの高い毒性に基づいて実施すること。次回化学療法剤投与の少なくとも24時間前までに、下痢の治療を必要としない、投与前の腸機能に回復していること。投与日に臨床的に意義がある (Grade 2以上と定義) 下痢、腹部疝痛、又は好中球減少症が発現している患者では、その症状が回復するまで投与を延期し、その後の用量を減量すること。</li> <li>毒性が NCI-CTC Grade 1 以下に回復するまで、新たな治療サイクルを開始してはならない。投与に関連した毒性から回復するまで、投与を1~2週間延期すること。当該患者が回復しなかった場合は、治療の中止を考慮すること。</li> <li>忍容できない毒性が発現しなかった場合は、当該患者において臨床的有用性が続く限り、後続サイクルの治療を継続することができる。</li> </ul> <p>患者に制吐剤を前投与することが推奨される。コリン作動性症候群を認めた患者には、アトロピンの予防的又は治療的投与を検討すること。下痢の管理及</p>
--	--	---

			<p>び治療のために、用量調節に加え、経口投与によるロペラミドの速やかな使用が推奨される。</p> <p>[推奨用量及び用量調節]</p> <p>1. 併用投与一投与スケジュール</p> <p>本薬は、90分以上かけて点滴静注すること。すべての投与レジメンについて、LVは本薬の投与後に直ちに投与し、LV投与の直後に5-FUを投与すること。推奨される投与レジメンを表5に示した。</p> <p>表5：併用投与の投与スケジュール及び用量調節<sup>a</sup></p> <table border="1" data-bbox="689 607 1359 1809"> <tr> <td rowspan="4">レジメン1 6週間で 1サイクル</td> <td>本薬</td> <td colspan="3">週1回、90分以上かけて125mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し（第1,8,15,22日）、その後2週間休薬</td> </tr> <tr> <td>LV急速静注</td> <td colspan="3">週1回、20mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し（第1,8,15,22日）、その後2週間休薬</td> </tr> <tr> <td>5-FU急速静注</td> <td colspan="3">週1回、500mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し（第1,8,15,22日）、その後2週間休薬</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>) 開始用量 1段階減量 2段階減量</td> </tr> <tr> <td></td> <td>本薬</td> <td>125</td> <td>100</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LV急速静注</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5-FU急速静注</td> <td>500</td> <td>400</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">レジメン2 6週間で 1サイクル</td> <td>本薬</td> <td colspan="3">2週間毎に1回、90分以上かけて180mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し（第1,15,29日）、その後1週間休薬</td> </tr> <tr> <td>LV急速静注</td> <td colspan="3">2週間毎に1回、第1、2日に2時間で200mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し（第1,2,15,16,29,30日）、その後1週間休薬</td> </tr> <tr> <td>5-FU急速静注、点滴静注<sup>b</sup></td> <td colspan="3">2週間毎に1回、第1、2日に400mg/m<sup>2</sup>を急速静注後、直ちに2週間毎の第1、2日（第1,2,15,16,29,30日）に22時間以上かけて600mg/m<sup>2</sup>を点滴静注し、その後1週間休薬</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="3">開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>) 開始用量 1段階減量 2段階減量</td> </tr> <tr> <td></td> <td>本薬</td> <td>180</td> <td>150</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LV急速静注</td> <td>200</td> <td>200</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5-FU急速静注、</td> <td>400</td> <td>320</td> <td>240</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5-FU点滴静注<sup>b</sup></td> <td>600</td> <td>480</td> <td>360</td> </tr> </table> <p><sup>a</sup> 毒性症状の続く患者には、2段階減量よりさらに20%まで減量してもよい。</p> <p><sup>b</sup> 急速静注後に、点滴静注を行う。</p> <p>2. 併用投与一用量調節</p> <p>特に治療第1サイクル中は患者の毒性症状を注意深くモニタリングし、かつ各投与の前に評価すること</p>	レジメン1 6週間で 1サイクル	本薬	週1回、90分以上かけて125mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し（第1,8,15,22日）、その後2週間休薬			LV急速静注	週1回、20mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し（第1,8,15,22日）、その後2週間休薬			5-FU急速静注	週1回、500mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し（第1,8,15,22日）、その後2週間休薬				開始用量及び変更後の用量 (mg/m <sup>2</sup> ) 開始用量 1段階減量 2段階減量				本薬	125	100	75		LV急速静注	20	20	20		5-FU急速静注	500	400	300	レジメン2 6週間で 1サイクル	本薬	2週間毎に1回、90分以上かけて180mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し（第1,15,29日）、その後1週間休薬			LV急速静注	2週間毎に1回、第1、2日に2時間で200mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し（第1,2,15,16,29,30日）、その後1週間休薬			5-FU急速静注、点滴静注 <sup>b</sup>	2週間毎に1回、第1、2日に400mg/m <sup>2</sup> を急速静注後、直ちに2週間毎の第1、2日（第1,2,15,16,29,30日）に22時間以上かけて600mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し、その後1週間休薬				開始用量及び変更後の用量 (mg/m <sup>2</sup> ) 開始用量 1段階減量 2段階減量				本薬	180	150	120		LV急速静注	200	200	200		5-FU急速静注、	400	320	240		5-FU点滴静注 <sup>b</sup>	600	480	360
レジメン1 6週間で 1サイクル	本薬	週1回、90分以上かけて125mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し（第1,8,15,22日）、その後2週間休薬																																																																						
	LV急速静注	週1回、20mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し（第1,8,15,22日）、その後2週間休薬																																																																						
	5-FU急速静注	週1回、500mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し（第1,8,15,22日）、その後2週間休薬																																																																						
		開始用量及び変更後の用量 (mg/m <sup>2</sup> ) 開始用量 1段階減量 2段階減量																																																																						
	本薬	125	100	75																																																																				
	LV急速静注	20	20	20																																																																				
	5-FU急速静注	500	400	300																																																																				
レジメン2 6週間で 1サイクル	本薬	2週間毎に1回、90分以上かけて180mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し（第1,15,29日）、その後1週間休薬																																																																						
	LV急速静注	2週間毎に1回、第1、2日に2時間で200mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し（第1,2,15,16,29,30日）、その後1週間休薬																																																																						
	5-FU急速静注、点滴静注 <sup>b</sup>	2週間毎に1回、第1、2日に400mg/m <sup>2</sup> を急速静注後、直ちに2週間毎の第1、2日（第1,2,15,16,29,30日）に22時間以上かけて600mg/m <sup>2</sup> を点滴静注し、その後1週間休薬																																																																						
		開始用量及び変更後の用量 (mg/m <sup>2</sup> ) 開始用量 1段階減量 2段階減量																																																																						
	本薬	180	150	120																																																																				
	LV急速静注	200	200	200																																																																				
	5-FU急速静注、	400	320	240																																																																				
	5-FU点滴静注 <sup>b</sup>	600	480	360																																																																				

		<p>と。本薬及び5-FUの用量は、個々の患者の治療に対する忍容性に合わせて、必要に応じて調節すること。表5「併用投与の投与スケジュール及び用量調節」の推奨用量を基準として、表6「本薬/5-FU/LV併用投与において推奨される用量調節」の指示に従ってその後の投与量を調節すること。</p> <p>表6: 本薬/5-FU/LV併用投与において推奨される用量調節</p> <p>患者は、次の化学療法開始の少なくとも24時間前に、下痢の治療を必要としない、投与前の腸機能に回復していなければならない。顆粒球数が<math>1.5 \times 10^9/L</math>以上に回復し、血小板数が<math>100 \times 10^9/L</math>以上に回復、かつ投与に関連した下痢が完全に回復するまで、新たな治療サイクルを開始しないこと。投与関連の毒性から回復するまで、投与を1~2週間延期すること。2週間延期しても患者が回復しない場合は、治療の中止を考慮すること。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>毒性 NCI CTC Grade<sup>a</sup> (数値)</th> <th>治療サイクル中</th> <th>その後の治療サイクルの開始時点<sup>b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>毒性なし</td> <td>用量維持</td> <td>用量維持</td> </tr> <tr> <td colspan="3">好中球減少症</td> </tr> <tr> <td>1 (1,500~1,999/mm<sup>3</sup>)</td> <td>用量維持</td> <td>用量維持</td> </tr> <tr> <td>2 (1,000~1,499/mm<sup>3</sup>)</td> <td>1段階減量</td> <td>用量維持</td> </tr> <tr> <td>3 (500~999/mm<sup>3</sup>)</td> <td>Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量</td> <td>1段階減量</td> </tr> <tr> <td>4 (500/mm<sup>3</sup>未満)</td> <td>Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量</td> <td>2段階減量</td> </tr> <tr> <td>好中球減少性発熱 (Grade 4の好中球減少症及びGrade 2以上の発熱)</td> <td>回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量</td> <td>2段階減量</td> </tr> <tr> <td>その他の血液学的毒性</td> <td colspan="2">治療サイクル中並びにその後の治療サイクルの開始時点における白血球減少症又は血小板減少症に関する用量調節についてもNCI毒性規準に基づくものとし、上記の好中球減少症の場合の推奨と同一とする。</td> </tr> <tr> <td colspan="3">下痢</td> </tr> <tr> <td>1 (投与前と比べて排便2~3回/日増加)</td> <td>ベースラインに回復するまで投与を延期し、同一用量を投与</td> <td>用量維持</td> </tr> <tr> <td>2 (投与前と比べて排便4~6回/日増加)</td> <td>ベースラインに回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量</td> <td>用量維持</td> </tr> </tbody> </table>	毒性 NCI CTC Grade <sup>a</sup> (数値)	治療サイクル中	その後の治療サイクルの開始時点 <sup>b</sup>	毒性なし	用量維持	用量維持	好中球減少症			1 (1,500~1,999/mm <sup>3</sup> )	用量維持	用量維持	2 (1,000~1,499/mm <sup>3</sup> )	1段階減量	用量維持	3 (500~999/mm <sup>3</sup> )	Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量	1段階減量	4 (500/mm <sup>3</sup> 未満)	Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量	2段階減量	好中球減少性発熱 (Grade 4の好中球減少症及びGrade 2以上の発熱)	回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量	2段階減量	その他の血液学的毒性	治療サイクル中並びにその後の治療サイクルの開始時点における白血球減少症又は血小板減少症に関する用量調節についてもNCI毒性規準に基づくものとし、上記の好中球減少症の場合の推奨と同一とする。		下痢			1 (投与前と比べて排便2~3回/日増加)	ベースラインに回復するまで投与を延期し、同一用量を投与	用量維持	2 (投与前と比べて排便4~6回/日増加)	ベースラインに回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量	用量維持
毒性 NCI CTC Grade <sup>a</sup> (数値)	治療サイクル中	その後の治療サイクルの開始時点 <sup>b</sup>																																				
毒性なし	用量維持	用量維持																																				
好中球減少症																																						
1 (1,500~1,999/mm <sup>3</sup> )	用量維持	用量維持																																				
2 (1,000~1,499/mm <sup>3</sup> )	1段階減量	用量維持																																				
3 (500~999/mm <sup>3</sup> )	Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量	1段階減量																																				
4 (500/mm <sup>3</sup> 未満)	Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量	2段階減量																																				
好中球減少性発熱 (Grade 4の好中球減少症及びGrade 2以上の発熱)	回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量	2段階減量																																				
その他の血液学的毒性	治療サイクル中並びにその後の治療サイクルの開始時点における白血球減少症又は血小板減少症に関する用量調節についてもNCI毒性規準に基づくものとし、上記の好中球減少症の場合の推奨と同一とする。																																					
下痢																																						
1 (投与前と比べて排便2~3回/日増加)	ベースラインに回復するまで投与を延期し、同一用量を投与	用量維持																																				
2 (投与前と比べて排便4~6回/日増加)	ベースラインに回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量	用量維持																																				

			3 (投与前と比べて排便 7~9 回/日増加)	ベースラインに回復するまで投与を中止し、次いで 1 段階減量	1 段階減量																												
			4 (投与前に比べて排便 10 回以上/日増加)	ベースラインに回復するまで投与を中止し、次いで 2 段階減量	2 段階減量																												
			その他の血液学的毒性 <sup>c</sup>																														
			1	用量維持	用量維持																												
			2	投与を中止し、Grade1 以下に回復した時点で 1 段階減量	用量維持																												
			3	投与を中止し、Grade2 以下に回復した時点で 1 段階減量	1 段階減量																												
			4	投与を中止し、Grade2 以下に回復した時点で 2 段階減量	2 段階減量																												
				粘膜炎/口内炎では、5-FU のみを減量し、本薬は減量しない。	粘膜炎/口内炎では、5-FU のみを減量し、本薬は減量しない																												
			<p>a. National Cancer Institute 共通毒性規準</p> <p>b. 前回のサイクルで使用した開始用量と比較する。</p> <p>c. 脱毛症、食欲不振、無力症を除く。</p> <p>3. 単独投与一投与スケジュール</p> <p>本薬は、週 1 回及び 3 週間毎 1 回いずれの投与スケジュールでも、90 分以上かけて点滴静注すること。単独投与の投与レジメンを表 7 に示す。</p> <p>表 7: 本薬の単独投与レジメン及び用量調節</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="3">週 1 回投与<sup>a</sup></td> <td colspan="3">週 1 回、125mg/m<sup>2</sup>を 90 分以上かけて点滴静注 (第 1,8,15,22 日)、その後 2 週間休薬</td> </tr> <tr> <td colspan="3">開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</td> </tr> <tr> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td></td> <td>125</td> <td>100</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">3 週間に 1 回投与<sup>b</sup></td> <td colspan="3">3 週間ごとに週 1 回、90 分以上かけて 350mg/m<sup>2</sup>を点滴静注する<sup>c</sup>。</td> </tr> <tr> <td colspan="3">開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</td> </tr> <tr> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td></td> <td>350</td> <td>300</td> <td>250</td> </tr> </table> <p>a. 以降の用量は、個々の患者の忍容性に応じて、25~50mg/m<sup>2</sup> ずつ、最大 150mg/m<sup>2</sup> まで又は最小 50mg/m<sup>2</sup> まで調節してもよい。</p> <p>b. 以降の用量は、個々の患者の忍容性に応じて、50mg/m<sup>2</sup> ずつ、最小 200mg/m<sup>2</sup> まで調節してもよい。</p> <p>c. 毒性が忍容できるものであれば、患者に対する臨床的有用性が続く限り、後続サイクルの治療を継続することができる。</p> <p>4. 単独投与一用量調節</p>			週 1 回投与 <sup>a</sup>	週 1 回、125mg/m <sup>2</sup> を 90 分以上かけて点滴静注 (第 1,8,15,22 日)、その後 2 週間休薬			開始用量及び変更後の用量 (mg/m <sup>2</sup> )			開始用量	1 段階減量	2 段階減量		125	100	75	3 週間に 1 回投与 <sup>b</sup>	3 週間ごとに週 1 回、90 分以上かけて 350mg/m <sup>2</sup> を点滴静注する <sup>c</sup> 。			開始用量及び変更後の用量 (mg/m <sup>2</sup> )			開始用量	1 段階減量	2 段階減量		350	300	250
週 1 回投与 <sup>a</sup>	週 1 回、125mg/m <sup>2</sup> を 90 分以上かけて点滴静注 (第 1,8,15,22 日)、その後 2 週間休薬																																
	開始用量及び変更後の用量 (mg/m <sup>2</sup> )																																
	開始用量	1 段階減量	2 段階減量																														
	125	100	75																														
3 週間に 1 回投与 <sup>b</sup>	3 週間ごとに週 1 回、90 分以上かけて 350mg/m <sup>2</sup> を点滴静注する <sup>c</sup> 。																																
	開始用量及び変更後の用量 (mg/m <sup>2</sup> )																																
	開始用量	1 段階減量	2 段階減量																														
	350	300	250																														

		<p>患者の毒性症状を注意深くモニタリングし、個々の患者の治療に対する忍容性に合わせて、必要に応じて本薬の用量を調節すること。表7「本薬の単独投与レジメン及び用量調節」の推奨用量を基準として、表8「単独投与スケジュールにおいて推奨される用量調節」に示したようにその後の用量を調節すること。70歳以上の患者では、<math>350\text{mg}/\text{m}^2</math>の用量は検討されていない。したがって、推奨される開始用量は<math>300\text{mg}/\text{m}^2</math>である。</p> <p>表8：単独投与スケジュールにおいて推奨される用量調節<sup>a</sup></p>	
毒性 NCI Grade <sup>b</sup> (数値)	治療サイクル中	その後の治療サイクルの開始時点(j 十分な回復後)、前回のサイクルにおける開始用量と比較すること <sup>a</sup>	
	週1回	週1回	3週間ごとに1回
毒性なし	用量維持	最大 $150\text{mg}/\text{m}^2$ まで $25\text{mg}/\text{m}^2$ ずつ増量	用量維持
好中球減少症			
1 (1,500～1,999/mm <sup>3</sup> )	用量維持	用量維持	用量維持
2 (1,000～1,499/mm <sup>3</sup> )	$25\text{mg}/\text{m}^2$ 減量	用量維持	用量維持
3 (500～999/mm <sup>3</sup> )	投与を中止し、Grade 2以下まで回復した時点で $25\text{mg}/\text{m}^2$ 減量	$25\text{mg}/\text{m}^2$ 減量	$50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量
4 (500/mm <sup>3</sup> 未満)	投与を中止し Grade 2以下まで回復した時点で $50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量	$50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量	$50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量
好中球減少性発熱	投与を中止し、回復した場合は $50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量	$50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量	$50\text{mg}/\text{m}^2$ 減量
その他の血液学的毒性	治療サイクル中並びにその後の治療サイクルの開始時点における白血球減少症又は血小板減少症に関する用量調節についても NCI 毒性規準に基づくものとし、上記の好中球減少症の場合の推奨と同一とする。		
下痢			

		1 (投与前と比べて排便 2~3 回/日増加)	用量維持	用量維持	用量維持
		2 (投与前と比べて排便 4~6 回/日増加)	25mg/m <sup>2</sup> 減量	毒性が Grade2 の場合のみ、用量維持	用量維持
		3 (投与前と比べて排便 7~9 回/日増加)	投与を中止し Grade 2 以下まで回復した時点で 50mg/m <sup>2</sup> 減量	毒性が Grade3 に場合のみ、25mg/m <sup>2</sup> 減量	50mg/m <sup>2</sup> 減量
		4 (投与前に比べて排便 10 回以上/日増加)	投与を中止し Grade 2 以下まで回復した時点で 50mg/m <sup>2</sup> 減量	50mg/m <sup>2</sup> 減量	50mg/m <sup>2</sup> 減量
		その他の血液学的毒性 <sup>c</sup>			
		Grade1	用量維持	用量維持	用量維持
		Grade2	25mg/m <sup>2</sup> 減量	25mg/m <sup>2</sup> 減量	50mg/m <sup>2</sup> 減量
		Grade3	投与を中止し Grade 2 以下まで回復した時点で 25mg/m <sup>2</sup> 減量	25mg/m <sup>2</sup> 減量	50mg/m <sup>2</sup> 減量
		Grade4	投与を中止し Grade 2 以下まで回復した時点で 50mg/m <sup>2</sup> 減量	50mg/m <sup>2</sup> 減量	50mg/m <sup>2</sup> 減量
		<p>a.用量調節はすべてそれ以前の最もグレードの高い毒性に基づくものとする</p> <p>b.National Cancer Institute 共通毒性規準</p> <p>c.脱毛症、食欲不振、無力症を除く</p> <p>[管理方法]</p> <p>非経口投与製剤：</p> <p>本薬のバイアルは、単回使用とし、未使用残液分は廃棄すること。本薬は、点滴静注前に、5%ブドウ糖注射液、又は 0.9%塩化ナトリウム注射液で希釈し、最終濃度を 0.12~3.0mg/mL の範囲とすること。この点滴溶液に他の薬物を添加してはならない。この点滴溶液は、低密度ポリエチレン又は塩化ビニル容器に遮光保存した場合は、室温（15~30° C）あるいは冷蔵（2~8° C）で 28 日間まで物理的及び化学的に安定である。この点滴溶液は、室温（15~30° C）保存で光に曝露されている場合は、物理的及び化学的に 72 時間（3 日間）まで安定である。本薬及び本薬を混合した溶液を凍結すると薬物が</p>			

		<p>沈殿する可能性があるため、凍結してはならない。希釈中に微生物で汚染される可能性があるため、混合液は使用直前に調製し、調製後は可能な限り速やかに点滴静注を開始することが推奨される。直ちに使用しない場合は使用前の保存時間及び保存条件は使用者の責任とするが、管理されかつバリデーション済みの無菌条件下で再調製／希釈しない場合は、通常は2～8℃で24時間以内、もしくは15～30℃で6時間以内とすること。</p> <p>本注射剤は、溶液及び容器については、投与前に粒子状物質及び変色の有無について目視で点検すること。</p>														
	備考	再発・難治性ユーイング肉腫の効能効果については、承認されていない														
豪州 <sup>6)</sup>	販売名(企業名)	CAMPTOSAR® injection (Pfizer Australia Pty Ltd)														
	効能・効果	<p>本薬は、転移を有する結腸・直腸癌患者に対する一次治療の構成薬剤として適用される。</p> <p>また、本薬は、一次治療実施後に再発又は進行した転移を有する結腸・直腸癌患者に対しても適用される。</p>														
	用法・用量	<p>[推奨事項]</p> <p>患者に制吐剤を前投与することが推奨される。コリン作動性症候群を認めた患者には、アトロピンの予防的又は治療的投与を検討すること。</p> <p>[推奨用量及び用量調節]</p> <p>1. 併用投与－推奨用量</p> <p>本薬と5-FU及びLVとの併用投与</p> <p>本薬は、90分以上かけて点滴静注する。すべてのレジメンで、LVは本薬投与後直ちに、また5-FUはLV投与後直ちに投与する。推奨レジメンを表9に示す。</p> <p>表9：併用投与の投与レジメン及び用量調節<sup>a)</sup></p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="2">レジメン1 6週サイクル 第43日目に再開</td> <td>本薬</td> <td>125mg/m<sup>2</sup>を90分以上かけて点滴静注(第1,8,15,22日)、その後2週間休薬</td> </tr> <tr> <td>LV</td> <td>20mg/m<sup>2</sup>を急速静注(第1,8,15,22日)、その後2週間休薬</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5-FU</td> <td>500mg/m<sup>2</sup>を急速静注(第1,8,15,22日)、その後2週間休薬</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2">開始用量及び変更後の用量<sup>b)</sup>(mg/m<sup>2</sup>)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>開始用量</td> <td>1段階減量 2段階減量</td> </tr> </table>	レジメン1 6週サイクル 第43日目に再開	本薬	125mg/m <sup>2</sup> を90分以上かけて点滴静注(第1,8,15,22日)、その後2週間休薬	LV	20mg/m <sup>2</sup> を急速静注(第1,8,15,22日)、その後2週間休薬		5-FU	500mg/m <sup>2</sup> を急速静注(第1,8,15,22日)、その後2週間休薬		開始用量及び変更後の用量 <sup>b)</sup> (mg/m <sup>2</sup> )			開始用量	1段階減量 2段階減量
レジメン1 6週サイクル 第43日目に再開	本薬	125mg/m <sup>2</sup> を90分以上かけて点滴静注(第1,8,15,22日)、その後2週間休薬														
	LV	20mg/m <sup>2</sup> を急速静注(第1,8,15,22日)、その後2週間休薬														
	5-FU	500mg/m <sup>2</sup> を急速静注(第1,8,15,22日)、その後2週間休薬														
	開始用量及び変更後の用量 <sup>b)</sup> (mg/m <sup>2</sup> )															
	開始用量	1段階減量 2段階減量														

				本薬	125	100	75
				LV	20	20	20
				5-FU	500	400	300
		レジメン2 6週サイクル 第43日目に再開		本薬	180mg/m <sup>2</sup> を90分以上かけて点滴静注(第1,15,29日)、その後1週間休薬		
				LV	200mg/m <sup>2</sup> を2時間以上かけて点滴静注(第1,2,15,16,29,30日)、その後1週間休薬		
				5-FU 急速静注	400mg/m <sup>2</sup> を急速静注(第1,2,15,16,29,30日)、その後1週間休薬		
				5-FU 点滴静注 <sup>c</sup>	600mg/m <sup>2</sup> を22時間以上かけて点滴静注(第1,2,15,16,29,30日)、その後1週間休薬		
				開始用量及び変更後の用量 <sup>b</sup> (mg/m <sup>2</sup> )			
					開始用量	1段階減量	2段階減量
				本薬	180	150	120
				LV	200	200	200
				5-FU 急速静注	400	320	240
				5-FU 点滴静注 <sup>c</sup>	600	480	360
			<p>a.毒性症状の続く患者には、2段階減量よりさらに20%まで減量してもよい。毒性が忍容できるものであれば、患者に対する臨床的有用性が続く限り、後続サイクルの治療を継続することができる。</p> <p>b.表10を参照。</p> <p>c.急速静注後に点滴静注を行う。</p> <p>2. 併用投与一用量調節</p> <p>特に治療第1サイクル中は患者の毒性症状を注意深くモニタリングし、かつ各投与前に評価すること。本薬及び5-FUの用量は、個々の患者の治療に対する忍容性に合わせて、必要に応じて調節すること。表9に示した推奨用量を基準として、表10「本薬/5-FU/LV 併用投与サイクルで治療サイクル中及びその後の治療サイクルの開始時点で推奨される用量調節」の指示に従って、その後の投与量を調節すること。用量調節はすべて、その時点までに見られた最もグレードの高い毒性に基づくものとする。次の化学療法剤投与の少なくとも24時間前までに下痢の治療を必要としない状態となっていること。毒性がNCI Grade 1以下に回復し、顆粒球数1.5×10<sup>9</sup>/L以上に回復し、血小板数100×10<sup>9</sup>/L以上に回復、かつ投与に関連した下痢が完全に回復するまで、新たな治療サイクルを開始してはならない。投</p>				

		<p>与に関連した毒性から回復するまで、投与を1~2週間延期すること。2週間延期しても患者が回復しなかった場合は、治療の中止を考慮する。毒性が忍容できるものであれば、患者に対する臨床的有用性が続く限り、後続サイクルの本薬/5-FU/LVによる治療を継続することができる。</p> <p>表10：本薬/5-FU/LV 併用投与サイクルで治療サイクル中及びその後の治療サイクルの開始時点で推奨される用量調節</p>
毒性 NCI CTC Grade <sup>a</sup>	治療サイクル中	その後の治療サイクルの開始時点 <sup>b</sup>
毒性なし	用量維持	用量維持
好中球減少症		
1	用量維持	用量維持
2	1段階減量	用量維持
3	Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量	1段階減量
4	Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量	2段階減量
好中球減少性発熱	回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量	
その他の血液毒性	治療サイクル中並びにその後の治療サイクルの開始時点における白血球減少症又は血小板減少症に関する用量調節についても NCI 毒性規準に基づくものとし、上記の好中球減少症の場合の推奨と同一とする。	
下痢		
1	ベースラインに回復するまで投与を延期し、次いで同用量を投与	用量維持
2	ベースラインに回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量	用量維持
3	ベースラインに回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量	1段階減量
4	ベースラインに回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量	2段階減量
その他の非血液学的毒性 <sup>c</sup>		

			<p>1 用量維持</p> <p>2 Grade 1以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量</p> <p>3 Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量</p> <p>4 Grade 2以下に回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量</p>	<p>用量維持</p> <p>用量維持</p> <p>1段階減量</p> <p>2段階減量</p> <p>しない。</p>																	
<p>a.NCI CTC (version 2.0) に基づく有害事象の重症度 (<a href="http://ctep.info.nih.gov/CTC3/default.htm">http://ctep.info.nih.gov/CTC3/default.htm</a> を参照)</p> <p>b.前回のサイクルで使用した開始用量との比較する</p> <p>c.粘膜炎/口内炎に対しては 5-FU のみを減量し、本薬は減量しない</p> <p>3. 単独投与－推奨用量</p> <p>本薬は、下記の表 11 に示すように推奨される週 1 回又は 3 週 1 回投与方法を用いて、90 分以上かけてかけて点滴静注する。</p> <p>表 11：本薬単独投与レジメン及び用量調節</p>																					
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="687 1003 943 1167"> <p>週 1 回投与方法<sup>a</sup></p> <p>6 週サイクル</p> <p>第 43 日目に再開</p> </td> <td data-bbox="943 1003 1361 1167"> <p>125mg/m<sup>2</sup>を 90 分以上かけて点滴静注 (第 1,8,15,22 日)、その後 2 週間休薬</p> <p>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</p> <table border="1"> <tr> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td>125</td> <td>100</td> <td>75</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="687 1167 943 1335"> <p>3 週 1 回投与方法<sup>b</sup></p> </td> <td data-bbox="943 1167 1361 1335"> <p>350mg/m<sup>2</sup>を 90 分以上かけて点滴静注 (3 週間に 1 回)</p> <p>開始用量及び変更後の用量<sup>c</sup> (mg/m<sup>2</sup>)</p> <table border="1"> <tr> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td>350</td> <td>300</td> <td>250</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>						<p>週 1 回投与方法<sup>a</sup></p> <p>6 週サイクル</p> <p>第 43 日目に再開</p>	<p>125mg/m<sup>2</sup>を 90 分以上かけて点滴静注 (第 1,8,15,22 日)、その後 2 週間休薬</p> <p>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</p> <table border="1"> <tr> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td>125</td> <td>100</td> <td>75</td> </tr> </table>	開始用量	1 段階減量	2 段階減量	125	100	75	<p>3 週 1 回投与方法<sup>b</sup></p>	<p>350mg/m<sup>2</sup>を 90 分以上かけて点滴静注 (3 週間に 1 回)</p> <p>開始用量及び変更後の用量<sup>c</sup> (mg/m<sup>2</sup>)</p> <table border="1"> <tr> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td>350</td> <td>300</td> <td>250</td> </tr> </table>	開始用量	1 段階減量	2 段階減量	350	300	250
<p>週 1 回投与方法<sup>a</sup></p> <p>6 週サイクル</p> <p>第 43 日目に再開</p>	<p>125mg/m<sup>2</sup>を 90 分以上かけて点滴静注 (第 1,8,15,22 日)、その後 2 週間休薬</p> <p>開始用量及び変更後の用量 (mg/m<sup>2</sup>)</p> <table border="1"> <tr> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td>125</td> <td>100</td> <td>75</td> </tr> </table>	開始用量	1 段階減量	2 段階減量	125	100	75														
開始用量	1 段階減量	2 段階減量																			
125	100	75																			
<p>3 週 1 回投与方法<sup>b</sup></p>	<p>350mg/m<sup>2</sup>を 90 分以上かけて点滴静注 (3 週間に 1 回)</p> <p>開始用量及び変更後の用量<sup>c</sup> (mg/m<sup>2</sup>)</p> <table border="1"> <tr> <td>開始用量</td> <td>1 段階減量</td> <td>2 段階減量</td> </tr> <tr> <td>350</td> <td>300</td> <td>250</td> </tr> </table>	開始用量	1 段階減量	2 段階減量	350	300	250														
開始用量	1 段階減量	2 段階減量																			
350	300	250																			
<p>a.以降の用量は、個々の患者の忍容性に依じて、25～50mg/m<sup>2</sup> ずつ、最大 150mg/m<sup>2</sup> まで又は最小 50mg/m<sup>2</sup> まで用量調節することができる。</p> <p>b.以降の用量は、個々の患者の忍容性に依じて、50mg/m<sup>2</sup> ずつ減量して、最小 200mg/m<sup>2</sup> まで用量調節することができる。</p> <p>c.表 13 を参照。</p> <p>以下の状態の患者には、本薬開始用量の 1 段階減量を考慮する：65 歳超、骨盤/腹部放射線療法の前治療歴、ECOG Performance Status 2、又は中等度のビリルビン増加 (17～34 μmol/L)。</p> <p>肝障害を有する患者 (単独投与)：</p> <p>肝障害を有する患者に対しては、以下の開始用量が推奨される。</p>																					
<p>表 12：肝障害を有する患者に対する開始用量－単剤投与</p>																					
<table border="1"> <tr> <td data-bbox="687 1977 855 2040">投与方法</td> <td data-bbox="855 1977 1043 2040">血清総ビリルビン値</td> <td data-bbox="1043 1977 1235 2040">血清 ALT/AST 濃度</td> <td data-bbox="1235 1977 1361 2040">開始用量 mg/m<sup>2</sup></td> </tr> </table>						投与方法	血清総ビリルビン値	血清 ALT/AST 濃度	開始用量 mg/m <sup>2</sup>												
投与方法	血清総ビリルビン値	血清 ALT/AST 濃度	開始用量 mg/m <sup>2</sup>																		

単剤 1回投与	1.5-3.0×IULN	5.0×IULN 以下	60																							
	3.1-5.0×IULN	5.0×IULN 以下	50																							
	1.5×IULN 未満	5.1-20.0×IULN	60																							
	1.5-5.0×IULN	5.1-20.0×IULN	40																							
単剤	1.5-3.0×IULN	-	200																							
3週1回投与	3.0×IULN 超	-	非推奨 <sup>a</sup>																							
<p>a.本薬の3週1回投与による安全性と薬物動態は、ビリルビン値がIULNの3倍超の患者において明確にされておらず、本投与法はこのような患者に対して推奨できない。</p> <p>4. 単独投与－用量調節</p> <p>患者の毒性症状を注意深くモニタリングし、各患者の治療に対する忍容性に合わせ、必要に応じて本薬の用量を調節する。表11及び表12の推奨用量を基準として、表13の指示に従って、その後の投与量を調節すること。用量調節はすべて、その時点までに見られた最もグレードの高い毒性に基づくものとする。</p> <p>毒性がNCI Grade 1以下に回復し、顆粒球数<math>1.5 \times 10^9/L</math>以上、血小板数<math>100 \times 10^9/L</math>以上に回復、かつ治療に関連した下痢が完全に回復するまで、新しい治療サイクルを開始しない。治療に関連した毒性から回復するまで、投与を1～2週間延期すること。患者が回復しなかった場合は、本薬投与の中止を考慮すること。毒性が忍容できるものであれば、患者に対する臨床的有用性が続く限り、後続サイクルの本薬投与を継続することができる。</p> <p>表13：単独投与に関して推奨される用量調節</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">毒性 NCI<sup>a</sup> Grade</th> <th rowspan="2">治療サイクル中</th> <th colspan="2">その後の治療サイクルの開始時点</th> </tr> <tr> <th>週1回投与</th> <th>3週1回投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>毒性なし</td> <td>用量維持</td> <td>11段階増量して最大<math>150mg/m^2</math></td> <td>用量維持</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">好中球減少症</td> <td>1</td> <td>用量維持</td> <td>用量維持</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>1段階減量</td> <td>用量維持</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Grade2以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量</td> <td>1段階減量</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Grade2以下</td> <td>2段階減量</td> </tr> </tbody> </table>				毒性 NCI <sup>a</sup> Grade	治療サイクル中	その後の治療サイクルの開始時点		週1回投与	3週1回投与	毒性なし	用量維持	11段階増量して最大 $150mg/m^2$	用量維持	好中球減少症	1	用量維持	用量維持	2	1段階減量	用量維持	3	Grade2以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量	1段階減量	4	Grade2以下	2段階減量
毒性 NCI <sup>a</sup> Grade	治療サイクル中	その後の治療サイクルの開始時点																								
		週1回投与	3週1回投与																							
毒性なし	用量維持	11段階増量して最大 $150mg/m^2$	用量維持																							
好中球減少症	1	用量維持	用量維持																							
	2	1段階減量	用量維持																							
	3	Grade2以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量	1段階減量																							
	4	Grade2以下	2段階減量																							

					に回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量				
			好中球減少性発熱		回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量	2段階減量	1段階減量		
			その他の血液学的毒性		治療サイクル中並びにその後の治療サイクルの開始時点における白血球減少症又は血小板減少症に関する用量調節についても NCI 毒性規準に基づくものとし、上記の好中球減少症の場合の推奨と同一とする。				
			下痢						
			1	用量維持	用量維持	用量維持	用量維持		
			2	1段階減量	用量維持	用量維持	用量維持		
			3	Grade 2 以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量	1段階減量	1段階減量	1段階減量		
			4	Grade 2 以下に回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量	2段階減量	1段階減量	1段階減量		
			その他の血液学的毒性						
			1	用量維持	用量維持	用量維持	用量維持		
			2	1段階減量	1段階減量	1段階減量	1段階減量		
			3	Grade 2 以下に回復するまで投与を中止し、次いで1段階減量	1段階減量	1段階減量	1段階減量		
			4	Grade 2 以下に回復するまで投与を中止し、次いで2段階減量	2段階減量	1段階減量	1段階減量		
			<p>a.NCI CTC (version 2.0) に基づく有害事象の重症度  (<a href="http://ctep.info.nih.gov/CTC3/default.htm">http://ctep.info.nih.gov/CTC3/default.htm</a> を参照)  [調製及び投与上の注意]  毒性を有する他の抗がん剤と同様、本薬から調製する点滴溶液の取扱い及び調製には注意が必要である。手袋の使用が推奨される。本薬の溶液が皮膚についた場合には直ちに石鹼と水で皮膚を十分に洗うこと。本薬が粘膜に付着した場合には、水で十分に洗い流すこと。  [点滴溶液の調製]  本薬は単回使用とし、残液は廃棄すること。  本薬は点滴静注前に、5%ブドウ糖注射液又は0.9%</p>						

			<p>塩化ナトリウム注射液で希釈し、最終濃度を 0.12～2.8mg/mL の範囲とする。この点滴溶液に他の薬剤は添加しないこと。溶液及び容器については、投与前に粒子状物質及び変色の有無について目視で点検すること。</p> <p>本注射剤は、点滴溶液（0.9%塩化ナトリウム溶液又は5%ブドウ糖注射液）で希釈したとき、低密度ポリエチレン又はポリ塩化ビニルの容器に、5° C又は30° C（成り行き湿度）で遮光保存した場合、28日間まで化学的及び物理的に安定であることが示されている。光に曝露した場合、3日間まで化学的及び物理的に安定であることが示されている。</p> <p>しかしながら、微生物学的な危険性を低減するため、点滴溶液は使用直前に調製し、調製後は速やかに点滴を開始することが推奨される。直ちに使用しない場合の保存時間及び条件については、2～8° C保存で24時間以内又は室温（25° C）で6時間以内が望ましい。</p> <p>本薬及び本薬を混合した液は、薬物が沈殿する可能性があるため凍結しないこと。</p>										
	備考		再発・難治性ユーイング肉腫の効能効果については、承認されていない										
<p>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。）</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国   <input checked="" type="checkbox"/> 英国   <input checked="" type="checkbox"/> 独国   <input checked="" type="checkbox"/> 仏国   <input type="checkbox"/> 加国   <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>〔欧米等6か国での標準的使用内容〕</p> <table border="1" data-bbox="403 1357 1386 2009"> <tr> <td data-bbox="403 1357 504 1406"></td> <td colspan="2" data-bbox="504 1357 1386 1406">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）</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1406 504 1547">米国</td> <td data-bbox="504 1406 715 1547">ガイドライン名</td> <td data-bbox="715 1406 1386 1547">National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer ver.1.2015.<sup>7)</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1547 504 1688"></td> <td data-bbox="504 1547 715 1688">効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）</td> <td data-bbox="715 1547 1386 1688">再発・難治性ユーイング肉腫</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1688 504 2009"></td> <td data-bbox="504 1688 715 2009">用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）</td> <td data-bbox="715 1688 1386 2009">                     a) <u>テモゾロミド 100 mg/m<sup>2</sup>/dayを day 1-5に1日1回空腹時経口投与。1コース28日。</u>  <u>併用薬：イリノテカン</u>は <u>day1-5と day8-12に10mg/m<sup>2</sup>/dayで点滴静注投与。</u><sup>8)</sup>                      b) <u>テモゾロミド 100 mg/m<sup>2</sup>/dayを day 1-5に1日1回空腹時経口投与。1コースは21日間。</u>併用薬：イリノテカン <u>は day1-5と</u> </td> </tr> </table>		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	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer ver.1.2015. <sup>7)</sup>		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	再発・難治性ユーイング肉腫		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	a) <u>テモゾロミド 100 mg/m<sup>2</sup>/dayを day 1-5に1日1回空腹時経口投与。1コース28日。</u> <u>併用薬：イリノテカン</u> は <u>day1-5と day8-12に10mg/m<sup>2</sup>/dayで点滴静注投与。</u> <sup>8)</sup> b) <u>テモゾロミド 100 mg/m<sup>2</sup>/dayを day 1-5に1日1回空腹時経口投与。1コースは21日間。</u> 併用薬：イリノテカン <u>は day1-5と</u>
	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	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer ver.1.2015. <sup>7)</sup>											
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	再発・難治性ユーイング肉腫											
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	a) <u>テモゾロミド 100 mg/m<sup>2</sup>/dayを day 1-5に1日1回空腹時経口投与。1コース28日。</u> <u>併用薬：イリノテカン</u> は <u>day1-5と day8-12に10mg/m<sup>2</sup>/dayで点滴静注投与。</u> <sup>8)</sup> b) <u>テモゾロミド 100 mg/m<sup>2</sup>/dayを day 1-5に1日1回空腹時経口投与。1コースは21日間。</u> 併用薬：イリノテカン <u>は day1-5と</u>											

		<p><u>day8-12 に 10mg/m<sup>2</sup>/day から 20 mg/m<sup>2</sup>/day の間のレベルで点滴静注投与。<sup>9)</sup></u></p> <p>c) <u>テモゾロミド 100 mg/m<sup>2</sup>/day を day 1-5 に 1 日 1 回空腹時経口投与。 1 コースは 21 日間。併用薬：イリノテカン は day1-5 と day8-12 に 20 mg/m<sup>2</sup>/day を点滴静注投与。血球の回復遅延が認められたときはイリノテカンを 10 mg/m<sup>2</sup>/day day1-5, day8-12 か或いは 25 mg/m<sup>2</sup>/day day1-5 投与に減量した。一部の症例ではテモゾロミドを 50 mg/m<sup>2</sup>/day へ減量した。<sup>10)</sup></u></p>
	ガイドラインの根拠論文	<p>a) Wagner, L.M., et al., an official journal of the American Association for Cancer Research, 2004. 10(3): p. 840-8.<sup>8)</sup></p> <p>b) Wagner, L.M., et al., Pediatric blood &amp; cancer, 2007. 48(2): p. 132-9.<sup>9)</sup></p> <p>c) Casey, D.A., et al., Pediatric blood &amp; cancer, 2009. 53(6): p. 1029-34.<sup>10)</sup></p>
	備考	
英国	ガイドライン名	clinical practice guidelines Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <sup>11)</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発性ユーイング肉腫
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>テモゾロミド 100 mg/m<sup>2</sup>/day を day 1-5 に 1 日 1 回空腹時経口投与。 1 コースは 21 日間。併用薬：イリノテカン は day1-5 と day8-12 に 10mg/m<sup>2</sup>/day から 20 mg/m<sup>2</sup>/day の間のレベルで点滴静注投与<sup>9)</sup></u>
	ガイドラインの根拠論文	Wagner, L.M., et al., Pediatric blood & cancer, 2007. 48(2): p. 132-9. <sup>9)</sup>
	備考	ESMO(EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY)のガイドラインであるので英、独、仏における使用状況を示すと考えられる
独国	ガイドライン名	clinical practice guidelines Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <sup>11)</sup>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発性ユーイング肉腫

		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>テモゾロミド 100 mg/m<sup>2</sup>/dayを day 1-5に1日1回空腹時経口投与。1コースは21日間。併用薬：イリノテカン</u> はday1-5とday8-12に10mg/m <sup>2</sup> /dayから20 mg/m <sup>2</sup> /dayの間のレベルで点滴静注投与 <sup>9)</sup>
		ガイドラインの根拠論文	Wagner, L.M., et al., Pediatric blood & cancer, 2007. 48(2): p. 132-9. <sup>9)</sup>
		備考	ESMO(EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY)のガイドラインであるので英、独、仏における使用状況を示すと考えられる
仏国		ガイドライン名	clinical practice guidelines Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <sup>11)</sup>
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	再発性ユーイング肉腫
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>テモゾロミド 100 mg/m<sup>2</sup>/dayを day 1-5に1日1回空腹時経口投与。1コースは21日間。併用薬：イリノテカン</u> はday1-5とday8-12に10mg/m <sup>2</sup> /dayから20 mg/m <sup>2</sup> /dayの間のレベルで点滴静注投与 <sup>9)</sup>
		ガイドラインの根拠論文	Wagner, L.M., et al., Pediatric blood & cancer, 2007. 48(2): p. 132-9. <sup>9)</sup>
		備考	ESMO(EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY)のガイドラインであるので英、独、仏における使用状況を示すと考えられる
	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>

1) 公表論文は Pub Med にて検索した。

("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND ewing[All Fields] 2015年12月で得られた結果のうちユウイング肉腫を対象とした論文を選択した。

<海外における臨床試験等>

1) Cosetti M, et al. Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. J Pediatr Hematol Oncol, 2002. 24: 101-5.<sup>12)</sup>

1999年1月から2000年7月までに、米国 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center にて、本薬による治療を受けた、前治療歴のある再発小児固形腫瘍患者 22 例（年齢中央値：16.1 歳、範囲：2～33 歳、骨肉腫 7 例、ESFT/原始神経外胚葉性腫瘍 4 例、非ホジキンリンパ腫 4 例、胎児型横紋筋肉腫 3 例、蜂巣型横紋筋肉腫 1 例、未分化神経内分泌腫瘍 1 例、未分化肉腫 1 例、線維肉腫 1 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性が検討された。

本薬の用法・用量は、20mg/m<sup>2</sup>/day の 5 日間連日静脈内投与を 2 週間連続することとされ、これを 1 サイクルと定義した。

投与サイクルは平均 2.2 サイクル（範囲：1～5 サイクル）であり、最初のサイクルで 10 日間連日投与された症例もあった。

有効性について、評価可能な 19 例のうち、4 例に奏効（横紋筋肉腫において CR 2 例及び PR 1 例、非ホジキンリンパ腫において PR 1 例）が認められた。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症及び血小板減少症各 6 例、白血球減少症及び下痢各 4 例、肺臓炎／肺浸潤 1 例が認められた。

2) Wagner, L.M., et al., Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2004. 10(3): p. 840-8.<sup>8)</sup>

NCCN 骨腫瘍診療ガイドラインの引用文献 a)

試験の種類：TMZ とイリノテカン(IRN)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：5, 20, 100 mg カプセル・経口投与
- ・用法・用量：TMZ 100 mg/m<sup>2</sup>/day を day 1-5 に1日1回空腹時投与。1コース28日。
- ・併用薬：IRN は day1-5 と day8-12 に 10mg/m<sup>2</sup>/day, 15 mg/m<sup>2</sup>/day の2つのレベルで点滴静注投与

## 結果

- ・例数：12例（ユーイング肉腫 ES 7例、神経芽腫 NB 2例、腎芽腫 WT 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
- ・有効性評価：ユーイング肉腫：3/7例で有効性を認めた。→ complete response (CR)、partial response (PR)、minor response (MR) が各々1例、1例、1例。NB：2/2例で有効性を認めた。→ PR、stable disease (SD)が各々1例、1例。
- ・安全性評価：IRN 低用量レベルの6例37コースにおいて Grade3-4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 Grade3-4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 Grade4 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 TMZ 100 mg/m<sup>2</sup>/day, IRN 10mg/m<sup>2</sup>/day であった。

3) Wagner, L.M., et al., Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatric blood & cancer*, 2007. 48(2): p. 132-9.<sup>9)</sup>

NCCN 及び ESMO 骨腫瘍の診療ガイドラインの引用文献 b)

試験の種類：ケースシリーズ

対象：3) の研究のユーイング肉腫の7例に9例の再発・難治性ユーイング肉腫を追加。

方法：

- ・使用剤型・投与経路：5, 20, 100, 250 mg カプセル・経口投与
- ・用法・用量：TMZ 100 mg/m<sup>2</sup>/day を day 1-5 に1日1回空腹時投与。1コースは第I相試験群7例が28日間、追加9例が21日間。
- ・併用薬：IRN は day1-5 と day8-12 に 10mg/m<sup>2</sup>/day から 20 mg/m<sup>2</sup>/day の間のレベルで点滴静注投与

## 結果

- ・例数：16例
- ・年齢：7-33歳 中央値 18歳
- ・有効性評価：測定可能病変を持つ14例で評価。8例で有効性を認めた。→ CR、PR、MR、SD が各々1例、3例、3例、1例。有効性を認めた期間は中央値30週（12-64週）であった。全20例の増悪までの期間は中央値で20週

だった。

・安全性評価：Grade 3-4 の好中球減少、血小板減少、嘔吐、下痢が 28 日間隔投与群で 4%、7%、11%、14% 認めた。21 日間隔投与群では 2%、2%、7%、9% であった。Grade 3-4 の下痢は 28 日間隔投与群の IRN 15-20 mg/m<sup>2</sup>/day 投与例 4/7 (57%) に認め、21 日投与間隔群では 6/45 (13%) であった。IRN 10 mg/m<sup>2</sup>/day 投与例では両群とも Grade 3-4 の下痢を認めなかった。以上より 21 日間隔の投与でも 28 日投与間隔より毒性は増さない、全治療コース中 11% に Grade 3-4 の下痢を認め IRN の投与量と関係していたと評価された。

総合評価：予後不良な再発・難治性ユーイング肉腫に対して有効で実施可能なレジメンと結論づけられた。

4) Casey, D.A., et al., Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatric blood & cancer*, 2009. 53(6): p. 1029-34.<sup>10)</sup>

NCCN 骨腫瘍の診療ガイドラインの引用文献 d)

試験の種類：ユーイング肉腫に対する TMZ と IRN 併用レジメンの有効性と安全性を評価するケースシリーズ

対象：再発・難治性ユーイング肉腫

方法：

- ・使用剤型・投与経路：剤型不明・経口投与
- ・用法・用量：TMZ 100 mg/m<sup>2</sup>/day を day 1-5 に 1 日 1 回空腹時投与。1 コースは 21 日間。
- ・併用薬：IRN は day1-5 と day8-12 に 20 mg/m<sup>2</sup>/day を点滴静注投与。血球の回復遅延が認められたときは IRN を 10 mg/m<sup>2</sup>/day day1-5, day8-12 か或いは 25 mg/m<sup>2</sup>/day day1-5 投与に減量した。一部の症例では TMZ を 50 mg/m<sup>2</sup>/day へ減量した。IRN の下痢予防のため経口抗生剤のセフィキシムを併用した。

結果

- ・例数：20 例
- ・年齢：2-40 歳 中央値 19.5 歳
- ・有効性評価：測定可能病変を持つ 19 例で評価。12 例 (63%) で有効性を認めた。→ CR、PR が各々 5 例、7 例。全 20 例の増悪までの期間は中央値で 8.3 ヶ月だった。
- ・安全性評価：154 回のレジメン治療が行われた。Grade 3 の下痢、大腸炎、放射線性肺炎が各々 7 回 (4.5%)、1 回 (0.6%)、1 回 (0.6%)。Grade 3-4 の好中球減少、血小板減少が各々 19 回 (12.3%)、16 回 (10.4%)。入院治療は Grade 3 の発熱性好中球減少、下痢・脱水、大腸炎、放射線性肺炎で各々 2 回、3 回、1 回、1 回のエピソードであった。

総合評価：併用レジメンは実施可能であり、再発・難治ユーイング肉腫に対して有効であると評価された。

<日本における臨床試験等※>

1) 実施の報告無し

※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) Karosas, A.O., Ewing's sarcoma. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists, 2010. 67(19): p. 1599-605.<sup>13)</sup>

再発ユーイング肉腫の新規化学療法レジメンとしてテモゾロミドとイリノテカンの併用レジメンが紹介されている。根拠論文は Wagner, L.M., et al., Pediatric blood & cancer, 2007. 48(2): p. 132-9.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) Cancer: Principles & Practice of Oncology 9<sup>th</sup> edition, 2011; edited by Devita VT et al. Lippincott Williams<sup>14)</sup>

ユーイング肉腫の再発・難治例の治療でテモゾロミドとイリノテカン併用レジメンの有用性が述べられている。63%の奏効が得られ 5/19 例に完全寛解が 7/19 例に分寛解が得られている。根拠論文は Casey, D.A., et al. Pediatric blood & cancer, 2009. 53(6): p. 1029-34.である。

<日本における教科書等>

1) 肉腫化学療法マスタークラス, 2014; 編集川井章.<sup>15)</sup>

切除不能・再発 Ewing 肉腫に対する化学療法としてテモゾロミドとイリノテカン併用レジメンの有用性が述べられている。根拠論文は Wagner, L.M., et al. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2004. 10(3): p. 840-8. 及び Wagner, L.M., et al. Pediatric blood & cancer, 2007. 48(2): p. 132-9. 及び Casey, D.A., et al. Pediatric blood & cancer, 2009. 53(6): p. 1029-34. である。

(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 Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer ver.1.2015.<sup>7)</sup>

再発・難治性ユーイング肉腫に対してテモゾロミドとイリノテカンの併用療法がトポテカンとシクロホスファミド併用レジメンと同様良好な奏効率 (63%)

を示すため推奨されている。無増悪生存期間中間値は 8.3 ヶ月で再発例においては 16.2 ヶ月であった。またテモゾロミド、イリノテカンとビンクリスチンの併用療法は 68.1%の奏効率を示し実施可能性も有るとして推奨されている。用法・用量および根拠論文は「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) Ewing Sarcoma Treatment. Date of last modified, 24 Sept 2015.<sup>16)</sup>

NCI-PDQ は正式なガイドラインとされていないものの米国での使用実態の参考資料とはなると考えられる。再発ユーイング肉腫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。用法・用量および根拠論文は「欧米等 6 か国での標準的使用状況」で記述した c)に同じである。

3) 欧州: clinical practice guidelines Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>11)</sup>

再発ユーイング肉腫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。用法・用量および根拠論文は「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) 小児がん学会による小児がん診療ガイドライン 2011 において、ユーイング肉腫の再発例に対する治療として記載されている。根拠論文は Wagner, L.M., et al., *Pediatric blood & cancer*, 2007. 48(2): p. 132-9.である。<sup>17)</sup>

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

1) 本邦では、横紋筋肉腫、肝芽腫、神経芽腫及びユーイング肉腫等の悪性固形腫瘍に対して、本薬を投与した公表文献（学会抄録含む）が報告されている。<sup>18,19)</sup>これらの報告のうち、思春期から若年成人を対象に含み本薬の用法・用量が明確であった報告において、横紋筋肉腫、肝芽腫、神経芽腫及びユーイング肉腫等の悪性固形腫瘍に対して、本薬は、「40mg/m<sup>2</sup>/dayの3日間連日投与を2週間連続し、その後1週間休薬する」、又は「20mg/m<sup>2</sup>/dayの5日間連日投与を2週間連続し、その後1週間休薬する」用法・用量で、単独又は他の抗悪性腫瘍剤（テモゾロミド、ビンクリスチン等）との併用で概ね用いられていた。このうち、要望内容の用量・用法に含まれる 20mg/m<sup>2</sup>/day の 5 日間連日投与を 2 週間連続し、1 週間休薬する用法・用量で用いられた症例報告等において、腫瘍縮小等の奏効例が認められたこと、副作用としては、Grade 3 以上の下痢、好中球減少症、貧血、血小板減少症及び白血球減少症が発現したことが記載されている。

## (6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

## &lt;要望効能・効果について&gt;

## 1) 再発・難治性ユーイング肉腫

主に本剤と他の抗悪性腫瘍剤(テモゾロミド)との併用については診療ガイドライン及び国際的な教科書において再発・難治性ユーイング肉腫に対する治療選択肢の一つとして推奨されている。国内でも他の抗悪性腫瘍剤(テモゾロミド、ビンクリスチン)との併用で、横紋筋肉腫、肝芽腫、神経芽腫及びユーイング肉腫等の悪性固形腫瘍に使用され安全性が確認されていることから、上記の効能・効果を設定した。

※ ユーイング肉腫の呼称について：免疫組織化学的マーカー、細胞遺伝学、分子遺伝学、組織培養を用いた研究により、ユーイング肉腫は原始骨髄から派生した間葉幹細胞に由来することが示されている。原始神経外胚葉性腫瘍、Askin 腫瘍(胸壁のユーイング肉腫)、骨外性ユーイング肉腫といった古い用語(しばしばユーイング肉腫ファミリー腫瘍という用語で組み合わせられる)は、この同じ腫瘍を指している。当然ガイドラインでは診断、治療方針も同一疾患と扱われている。以上より本申請ではこれらユーイング肉腫ファミリー腫瘍を含んだ呼称として「ユーイング肉腫」を用いた。

## &lt;要望用法・用量について&gt;

## 1) 主にテモゾロミドとの併用療法

イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、 $10\sim 20\text{mg}/\text{m}^2$ を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

単独投与では根拠論文 1) Cosetti M, et al. J Pediatr Hematol Oncol, 2002. 24: 101-5.が若年成人も含む報告で、イリノテカンの既承認の適応と比較して有害事象の発現率や重症度等に格段な差異は認めていない。また本用法・用量は本邦のユーイング肉腫を含む難治性小児悪性固形腫瘍に対して承認が得られて使用実績もあり、小児患者に関しては安全性が確立されていると考えられる。テモゾロミドとの併用において根拠論文 2) Wagner, L.M., et al. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2004. 10(3): p. 840-8. ではイリノテカンの MTD は  $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 、DLT は下痢、感染症であった。しかし同施設からの新規の報告：根拠論文 3) Wagner, L.M., et al. Pediatric blood & cancer, 2007. 48(2): p. 132-9. ではイリノテカン  $15\sim 20\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 、21 日間隔の投与も実施され 11%に Grade3-4 の下痢を認めたものの、予後不良な再発・難治性ユーイング肉腫に対して有効で実施可能なレジメンと結論づけられた。これはイリノテカンによる下痢に対する予防法の実施など支持療法の改善によるものと考えられる。実際、より新規の報告である根拠論文 4)

Casey, D.A., et al. *Pediatric blood & cancer*, 2009. 53(6): p. 1029-34. においてはイリノテカン 20 mg/m<sup>2</sup>/day、21 日間隔の投与においても経口抗生剤の予防投与も施行され Grade3 の下痢の発症は 4.5%に止まっている。

以上より本邦成人の再発・難治性ユーイング肉腫での上記の用量・用法は妥当であると考ええる。ただしイリノテカンとテモゾロミドの有害事象プロファイルを勘案すると併用においては骨髄抑制の有害事象の増加が考えられるため血球の回復遅延が認められた場合には根拠論文 4) に示された如くイリノテカンの減量の処置を行うことが必要となる。

<臨床的位置づけについて>

1) 本邦でユーイング肉腫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確立していない。国内外の臨床試験成績や教科書及び診療ガイドラインの記載より、再発・難治ユーイング肉腫への本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用した場合の有効性および安全性は示されている。以上から未使用薬である本剤とテモゾロミドの併用は本邦でも成人の再発・難治性ユーイング肉腫に対する標準レジメンの一つとなる。

なお、テモゾロミドのユーイング肉腫再発・難治例に対する有効性・安全性を検討した論文の多くは小児から思春期・若年成人を対象としており、欧米のユーイング肉腫のガイドラインは小児患者と成人患者を区別して取り扱ってはいない。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 要望に挙げられているとおり、国内外臨床試験成績、国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容を踏まえ、本剤の再発・難治性ユーイング肉腫に対する有効性は明らかであり、安全性プロファイルも既承認の疾患の場合と差異はないと考える。また、「希少疾病用医薬品の該当性」に記載のとおり、対象患者数は非常に限られた疾患である状況も鑑み、追加で実施すべき試験等はないと考える。

#### 5. 備考

#### 6. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書

- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer ver.1.2015.
- 8) Wagner, L.M., et al., Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2004. 10(3): p. 840-8.
- 9) Wagner, L.M., et al., Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatric blood & cancer*, 2007. 48(2): p. 132-9.
- 10) Casey, D.A., et al., Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatric blood & cancer*, 2009. 53(6): p. 1029-34.
- 11) clinical practice guidelines Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
- 12) Cosetti M, et al. Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2002. 24: 101-5.
- 13) Karosas, A.O., Ewing's sarcoma. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 2010. 67(19): p. 1599-605.
- 14) *Cancer: Principles & Practice of Oncology* 9<sup>th</sup> edition, 2011; edited by Devita VT et al. Lippincott Williams
- 15) 肉腫化学療法マスタークラス, 2014; 編集川井章. p. 198 – 200
- 16) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Treatment. Date of last modified, 24 Sept 2015.
- 17) 小児がん診療ガイドライン, 2011.p. 329-330.
- 18) 船越 康智., et al., 難治性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの使用経験. *日本小児がん学会雑誌. 小児がん*, 2010. 47: p.233
- 19) 坂口 大俊., et al., 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): p. 549.