

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	①株式会社ヤクルト本社 ②第一三共株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-15
	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
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	☐ 未承認薬 ☒ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・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 (要望された用法・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、 10～20 mg/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。
	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。
		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

希少疾病用医薬品の 該当性(推定対象患者数、 推定方法についても記載 する。)	約 <u>12</u> 人／年 <推定方法> 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 年の平均で年間約 40 人の 15 歳以上の新規ユーイング肉腫の発症が認められている。JESS : Japan Ewing Sarcoma Study Group (日本ユーイング肉腫研究グループ) が国内で行った試験で、米国の 5 年無病生存率 69%を再現したと報告しているため、再発率を約 30%とすると、成人の再発・難治性ユーイング肉腫患者は約 12 人／年と推定された。
現在の国 内の開発 状況	☐現在開発中 ☐治験実施中 ☐承認審査中] ☒現在開発していない ☐承認済み ☐国内開発中止 ☒国内開発なし] (特記事項等)
企業とし ての開発 の意思	☒あり ☐なし (開発が<u>困難</u>とする場合、その<u>特段の理由</u>)
「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、分類 した根拠 について記 載する。)	1. 適応疾病の重篤性 ☒ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) ☐イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) ユーイング肉腫は主として若年者の骨に発生する未分化で悪性度の高い腫瘍であり、再発例では特に予後不良とされている疾患である^{要望-17), 企業-1)}。 2. 医療上の有用性 ☐ア 既存の療法が国内にない ☐イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ☒ウ 欧米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 ☐エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 欧米等 6 か国では承認されていないものの、米国 NCCN ガイドライン^{企業-2)}では再発ユーイング肉腫に対してイリノテカン±テモゾロミドがセカンドラインに記載されており Category2A となっている。欧州の ESMO ガイドライン^{要望-11)}では、再発ユーイング肉腫に対してイリノテカンとテモゾロミドの併用療法が III,B で推奨されている。また、本邦（小児がん診療ガイドライン^{要望-17)}）でも再発ユーイング肉腫に対して、イリノテカン+テモゾロミド併用療法の有効性が記載されている。なお、海外ガイドラインは、小児と成人のユーイング肉腫を区別しておらず、対象には成人も含まれている。 海外の臨床試験成績では、イリノテカン単剤療法及び他剤併用療法で有効性を示すデータがあり、臨床的有用性はあるものと考えられる。本邦での臨床試験実施の報告はないものの、本剤はユーイング肉腫を含む難治性小児悪性固形腫瘍の適応を取得済みであり、小児と成人の病態に差異はないことから、成人での有用性も期待できると考える。 以上より、医療上の有用性の区分は、ウ「欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる」に該当すると考える。
備考	本剤は公知申請を経てユーイング肉腫を含む小児悪性固形腫瘍の適応を取得済みであること、また、成人の再発・難治性ユーイング肉腫患者が極めて少数であり、臨床試験の実施は困難であることから、本要望に対しても公知申請による承認取得が妥当と考える。

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州								
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th colspan="2">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">米国 ^{要望-1)}</td><td>販売名 (企業名)</td><td>CAMPTOSAR® (Irinotecan) Injection, intravenous infusion (Pharmacia & Upjohn Co Division of Pfizer Inc)</td></tr> <tr> <td>効能・効果</td><td>再発・難治性ユーイング肉腫への承認なし</td></tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）		米国 ^{要望-1)}	販売名 (企業名)	CAMPTOSAR® (Irinotecan) Injection, intravenous infusion (Pharmacia & Upjohn Co Division of Pfizer Inc)	効能・効果	再発・難治性ユーイング肉腫への承認なし
	欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）								
米国 ^{要望-1)}	販売名 (企業名)	CAMPTOSAR® (Irinotecan) Injection, intravenous infusion (Pharmacia & Upjohn Co Division of Pfizer Inc)							
	効能・効果	再発・難治性ユーイング肉腫への承認なし							

		用法・用量	
		備考	再発・難治性ユーイング肉腫に対しては、公的医療保険が適用されている。 【公的医療保険の適用状況】 NCCN Drugs & Biologics Compendium 企業-3) －NCCN Disease Indication: Bone Cancer - Ewing's Sarcoma Family of Tumors －NCCN Recommended Use: Used as a single agent or in combination with temozolomide with or without vincristine • with or without radiation therapy for relapse • for progressive disease following primary treatment • as second-line therapy for metastatic disease
		英国 企業-4)	販売名 (企業名)
			CAMPTO 20 mg/ml, concentrate for solution for infusion (Pfizer Limited)
	英国 企業-4)	効能・効果	再発・難治性ユーイング肉腫への承認なし
		用法・用量	
		備考	
	独国 企業-5)	販売名 (企業名)	CAMPTO® 20 mg/ml (PFIZER PHARMA GmbH)
		効能・効果	再発・難治性ユーイング肉腫への承認なし
		用法・用量	
		備考	
	仏国 企業-6)	販売名 (企業名)	CAMPTO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (IV) (PFIZER HOLDING FRANCE)
		効能・効果	再発・難治性ユーイング肉腫への承認なし
		用法・用量	
		備考	

	加国 要望-5)	販売名 (企業名)	PrCAMPTOSAR irinotecan hydrochloride trihydrate for injection 20 mg/mL (Pfizer Canada Inc.)	
		効能・効果	再発・難治性ユーイング肉腫への承認なし	
		用法・用量		
		備考		
	豪国 要望-6)	販売名 (企業名)	CAMPTOSAR [®] injection (Pfizer Australia Pty Ltd)	
		効能・効果	再発・難治性ユーイング肉腫への承認なし	
		用法・用量		
		備考		
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	■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に下線）		
	米国	ガイドライン名	1. NCCN Guidelines [®] Bone Cancer ver.2.2016 企業-2) 2. NCI-PDQ [®] Treatment of Recurrent Ewing Sarcoma ver.2.2016 企業-1)	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>再発・難治性ユーイング肉腫</u>	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1. NCCN Guidelines [®] Bone Cancer ver.2.2016 企業-2) ガイドライン上に用量の記載はないが、根拠論文 要望-8), 要望-9), 要望-10), 企業-7), 企業-8)の用量の記載は下記 a)～e)のとおり。 a) <u>イリノテカン</u> はday 1-5と day 8-12に <u>10 mg/m²/day</u> 又は <u>15mg/m²/day</u> で点滴静注投与。テモゾロミド100 mg/m ² /dayを day 1-5に経口投与。1コース28日。 要望-8) b) <u>イリノテカン</u> はday 1-5と day 8-12に10～20 mg/m ² /dayで点滴静注投与。テモゾロミド 100 mg/m ² /dayを day 1-5に経口投与。1コース 21日間又は28日間。 要望-9) c) <u>イリノテカン</u> はday 1-5と day 8-12に		

		<u>20 mg/m²/dayを点滴静注投与。テモゾロミド 100 mg/m²/dayをday 1-5に経口投与。1コース21日間。血球の回復遅延が認められたときはイリノテカン</u>をday 1-5とday 8-12に<u>10 mg/m²/day、もしくはday 1-5に 25 mg/m²/day (day 8-12は投与せず) に減量した。一部の症例ではテモゾロミドを 50 mg/m²/dayへ減量した。</u> 要望-10) d) <u>イリノテカンはday 1-5に30～65 mg/m²/dayを点滴静注投与。1コース21日。</u> 企業-7) e) <u>イリノテカンはday1-5とday 8-12に20、30、40、又は45 mg/m²/dayを点滴静注投与。1コース21日間。なお、45 mg/m²/dayは忍容可能な用量ではないとの記載あり。</u> 企業-8) 2. NCI-PDQ[®] Treatment of Recurrent Ewing Sarcoma ver.2.2016 企業-1) ガイドライン上に用量の記載はないが、根拠論文 要望-9)、要望-10)、企業-9)、企業-10)の用量は上記 b)、c)、及び下記 f)、g)のとおり。 f) <u>イリノテカンはday 1-5に50 mg/m²/dayを点滴静注投与。ビンクリスチン (1.5 mg/m²) はday 1に静脈内投与、テモゾロミド (125 mg/m²/day) はday 1-5に経口投与。1コース21日間。</u> 企業-9) g) <u>イリノテカンはday 1、day 8に80 mg/m²/dayを点滴静注投与。ドセタキセル (100 mg/m²) はday 1に静脈内投与。1コース21日間。</u> 企業-10)
	ガイドラインの根拠論文	a) Wagner LM, et al. Clin Cancer Res. 2004;10(3):840-8. 要望-8) b) Wagner LM, et al. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2):132-9. 要望-9) c) Casey DA, et al. Pediatr Blood Cancer. 2009; 53(6): 1029-34. 要望-10) d) Blaney S, et al. Clin Cancer Res. 2001;7(1):32-7. 企業-7) e) McGregor LM, et al. Pediatr Blood Cancer. 2012 Mar;58(3):372-9. 企業-8) f) Raciborska A, et al. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(10):1621-5. 企業-9)

			g) Yoon JH, et al. BMC Cancer. 2014;28(14):622. 企業-10)
		備考	ASCO Guidelines にユーイング肉腫に関する記載なし。
	英国	ガイドライン名	ESMO Clinical Practice Guidelines Bone sarcomas 要望-11)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>再発性ユーイング肉腫</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>イリノテカン</u> は day 1-5 と day 8-12 に 10～ 20 mg/m ² /day で点滴静注投与。 <u>テモゾロミド</u> 100 mg/m ² /day を day 1-5 に経口投与。1 コース 21 日間又は 28 日間。 要望-9)
		ガイドラインの根拠論文	Wagner LM, et al. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2):132-9. 要望-9)
		備考	ESMO (EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY) のガイドラインであるので英国、独国、仏国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	ESMO Clinical Practice Guidelines Bone sarcomas 要望-11)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>再発性ユーイング肉腫</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>イリノテカン</u> は day 1-5 と day 8-12 に 10～ 20 mg/m ² /day で点滴静注投与。 <u>テモゾロミド</u> 100 mg/m ² /day を day 1-5 に経口投与。1 コース 21 日間又は 28 日間。 要望-9)
		ガイドラインの根拠論文	Wagner LM, et al. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2):132-9. 要望-9)
		備考	ESMO (EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY) のガイドラインであるので英国、独国、仏国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	ESMO Clinical Practice Guidelines Bone sarcomas 要望-11)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<u>再発性ユーイング肉腫</u>

		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	<u>イリノテカン</u> は day 1-5 と day 8-12 に 10～ <u>20 mg/m²/day</u> で点滴静注投与。 <u>テモゾロミド</u> <u>100 mg/m²/day</u> を day 1-5 に経口投与。1 コース <u>21 日間又は 28 日間。</u> 要望-9)
		ガイドライン の根拠論文	Wagner LM, et al. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2007;48(2):132-9. 要望-9)
		備考	ESMO (EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY) のガイドラインであるので英国、 独国、仏国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	該当なし
		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	
	豪州	ガイドライ ン名	該当なし
		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) PubMed にて、要望書に記載されている検索方法と同様の条件で検索したところ、下記が該当した。（検索日：2016年3月24日）

検索語、絞り込み条件	検索式	件数
irinotecan AND Ewing	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND Ewing[All Fields]	32
上記を“clinical trial”で limit	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND Ewing[All Fields] AND Clinical Trial[ptyp]	9

このうち、要望書に記載の外国文献4報の他に、要望内容関連の公表文献として外国文献6報を新たに選定した。

また、PubMed にて、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍である primitive neuroectodermal tumor（未分化神経外胚葉腫瘍: PNET）又は askin tumor（アスキン腫瘍）を含めた下記の検索語及び絞り込み条件で検索したところ、下記が該当した。（検索日：2016年3月24日）

irinotecan AND primitive neuroectodermal tumor	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND "primitive neuroectodermal tumor"[All Fields]	5
上記を“clinical trial”で limit	("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND "primitive neuroectodermal tumor"[All Fields] AND Clinical Trial[ptyp]	3
irinotecan AND askin tumor	"askin tumor"[All Fields] AND ("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields])	0

このうち、要望内容関連の臨床試験及び薬物動態試験等に係る公表文献として1報を選定した。

2) 医中誌 web にて、以下の条件で検索したところ、下記が該当した。（検索日：2016年3月25日）

検索語、絞り込み条件	検索式	件数
------------	-----	----

イリノテカン ユーイング	(Irinotecan/TH or イリノテカン/AL) and ユーイング/AL	15
イリノテカン ユーイング (絞り込み：会議録除く)	((Irinotecan/TH or イリノテカン/AL) and ユーイング/AL) and (PT=会議録除く)	3

このうち、国内臨床試験の報告はなかった。

また、「3 (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」も、上記の検索結果から 4 報を選定した。このうち 2 報に引用されていた公表文献 1 報を本項に記載する公表文献として選定した。

以下、要望書に記載の外国文献 4 報に追加情報を含めて記載し、企業側からの追加情報として、外国文献 8 報の内容を記載する。なお、レジメンごとに並び替えて記載した。

<海外における臨床試験等>

- ・ イリノテカン (10~20 mg/m²/day) を 5 日間連日点滴静注、2 週間繰り返し、1 又は 2 週間休薬を 1 コースとして繰り返す。テモゾロミド (100 mg/m²/day を第 1~5 日) 併用。

1) Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2004;10(3):840-8.^{要望-8)} (要望書記載の文献) (NCCNガイドライン Bone Cancer Ver.2. 2016^{企業-2)}記載の引用文献 20)

再発小児固形癌患者 12 名 (年齢 1~23 歳、ユーイング肉腫 7 名、神経芽腫 2 名、腎芽腫 1 名、上衣腫 1 名、低悪性度神経膠腫 1 名) を対象に、テモゾロミドとイリノテカンを併用した場合の maximum tolerated dose (MTD) を求める第 I 相試験である。イリノテカン (10 mg/m²/day 6 名、15 mg/m²/day 6 名) は、第 1~5 日及び第 8~12 日に 1 時間以上で点滴静注、テモゾロミド (100 mg/m²/day) は、第 1~5 日にイリノテカン投与の少なくとも 1 時間前に空腹時経口投与し、28 日を 1 コースとして繰り返した。

有効性は下表のとおりであった。ユーイング肉腫の 3/7 名で有効 (complete response [CR]、partial response [PR]、minor response [MR] が各 1 名)、神経芽腫の 2/2 名で有効 (PR、stable disease [SD] が各 1 名) であった。

Table 5 Correlation of response with MGMT^a and MMR protein status

	Disease	Dose level	MGMT	MMR	Response	No. of courses
Responders						
1	ES	1 ^b	0	Not done	CR	6 ^c
2	ES	1	0	Proficient	PR	6
3	NB	2 ^d	1+	Proficient	PR	5
4	ES	1	0	Proficient	MR	7
5	NB	1	1+	Deficient	SD	17
Nonresponders						
1	ES	2	0	Proficient	PD	2
2	ES	2	2+	Proficient	PD	3
3	ES	2	3+	Proficient	PD	2
4	WT	2	2+	Proficient	PD	1
5	LGG	1	0	Proficient	PD	1
6	ES	1	3+	Not done	PD	1
7	EP	1	1+	Not done	NE	5

^a MGMT, O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase; MMR, mismatch repair phenotype; ES, Ewing's sarcoma; NB, neuroblastoma; WT, Wilms tumor; LGG, low-grade glioma; EP, ependymoma; NE, not evaluable.

^b Dose level 1 = Irinotecan 10 mg/m²/day; temozolomide 100 mg/m²/day.

^c Patient electively withdrew himself from study after 6 courses.

^d Dose level 2 = Irinotecan 15 mg/m²/day; temozolomide 100 mg/m²/day.

薬物動態評価の結果は下記のとおりであった。薬物動態学的相互作用は認められず、クリアランスは単剤投与時と同様であった。また、MTD（イリノテカン 10 mg/m²/day + テモゾロミド 100 mg/m²/day）で臨床的に意義のある各活性代謝物（SN-38 ラクトン型及び metabolite monomethyl triazenoimidazole carboxamide [MTIC]）の曝露が得られた。

Table 3 Summary of temozolomide pharmacokinetic parameters in patients with pharmacokinetic studies on day 1 (n = 9)

Parameter (units)	Mean	Median	Range
TEM ^a AUC (μg/ml·h)	28.6	20.4	(13.5–74.2)
TEM clearance (liter/h/m ²)	4.7	4.9	(1.3–7.4)
MTIC AUC (μg/mL·h)	0.85	0.50	(0.39–1.82)
K _a (hr ⁻¹)	9.3	2.7	(0.3–49)
Tau (hr)	0.09	0.03	(0.01–0.35)
TEM t _{1/2} (h)	2.5	2.1	(0.5–5.9)

^a TEM, temozolomide; AUC, area under the curve; Cl, clearance; MTIC, 5-(3-methyltriazene-1-yl)imidazole-4-carboxamide.

Table 4 Summary of irinotecan pharmacokinetic parameters by dose in patients receiving concomitant temozolomide and in historical controls who received irinotecan at a dose of 20 mg/m²/day × 5 days for 2 weeks

Parameter (units)	With temozolomide		Without temozolomide
	Irinotecan 10 mg/m ² 6 patients 10 study days	Irinotecan 15 mg/m ² 4 patients 5 study days	Irinotecan 20 mg/m ² 35 patients 57 study days
Irinotecan lactone AUC (ng/ml·h)	222.0 (84.9–462.5) ^a	375.3 (170.7–478.0)	267.7 (152.0–744.8)
Irinotecan lactone clearance (liter/h/m ²)	38.1 (13.4–108.2)	36.8 (27.2–80.6)	60.0 (15.1–120.4)
SN-38 lactone AUC (ng/ml·h)	31.6 (12.3–49.9)	38.0 (24.6–48.4)	18.5 (4.5–70.1)
SN-38G lactone AUC (ng/ml·h)	69.2 (42.8–236.2)	102.6 (69.8–130.3)	80.1 (37.8–371.0)

^a Median values listed, with ranges in parentheses.

^b AUC, area under the curve.

安全性について、Grade 3以上の有害事象は下表のとおりであった。イリノテカン 10 mg/m²/day 投与群の 6 名 37 コースにおいて認められた Grade 3～4 の有害事象は好中球減少症 3 件、血小板減少症 2 件、発熱 1 件であった。イリノテカン 15 mg/m²/day 投与群の 6 名 19 コースにおいて認められた Grade 3～4 の有害事象は好中球減少症 1 件、下痢 3 件、嘔吐 2 件、感染症 1 件であった。このうちイリノテカン 15 mg/m²/day 投与群の Grade 4 の下痢 1 件、及び Grade 2 の好中球減少症を伴う菌血症 1 件の計 2 件が dose-limiting toxicity (DLT) となった。

Table 2 Grade 3–4 toxicity summary for first course and entire study^a

	IRN ^b (10 mg/m ² /day) TEM (100 mg/m ² /day) 6 patients 37 courses		IRN (15 mg/m ² /day) TEM (100 mg/m ² /day) 6 patients 19 courses	
Grade 3–4 toxicity	Course 1	Other courses	Course 1	Other courses
Neutropenia ^c	1	2	1	0
Thrombocytopenia	0	2	0	0
Diarrhea	0	0	1 ^d	2
Vomiting	0	0	1	1
Fever	0	1	0	0
Infection	0	0	1 ^d	0

^a Toxicities noted during first course/entire study.

^b IRN, irinotecan; TEM, temozolomide.

^c All resolving within 5 days and not considered dose limiting.

^d Defined as dose-limiting toxicity.

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

2) Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):132-9.^{要望-9)} (要望書記載の文献) (NCCNガイドライン Bone Cancer Ver.2. 2016^{企業-2)}記載の引用文献 21)、NCI-PDQガイドライン Ewing Sarcoma Treatment–Health Professional Version (PDQ[®])、Treatment of Recurrent Ewing Sarcoma^{企業-1)}記載の引用文献 10)、及びESMOガイドライン Bone sarcomas^{要望-11)}記載の引用文献69))

上記 1) の第 I 相試験に登録された 7 名を含む、4 施設で登録された合計 16 名の再発又は新規発症で骨髄転移のあるユーイング肉腫患者 (年齢 7～33 歳、年齢中央値 18 歳) を対象として、イリノテカン・テモゾロミド併用療法を実施したケースシリーズ報告である。イリノテカン (10～20 mg/m²/day) は、第 1～5 日及び第 8～12 日に 1 時間以上で点滴静注、テモゾロミド (100 mg/m²/day) は、第 1～5 日にイリノテカン投与の少なくとも 1 時間前に空腹時経口投与した。第 I 相試験群 7 名は 28 日間を 1 コースとし、追加 9 名は 21 日間を 1 コースとして繰り返した。また、下痢及び腹痛が認められた場合には速やかにロペ

ラミドの投与を行うこととした。なお、5名にはイリノテカン投与に起因する下痢予防のため、1日2回セフポドキシムを投与した。

16名の患者に合計95コースの治療が行われ、中央値は5コース/名であった。有効性評価は測定可能病変を持つ14名で可能であり、8名で有効性を認めた（CR 1名、PR 3名、MR 3名、SD 1名）。奏効期間中央値は30週間（範囲：12～64週）であった。全16名の無増悪期間（time to progression: TTP）中央値は20週間であった。

安全性について、治療関連死はなく、Grade 3～4の有害事象の詳細は下表のとおりであった。Grade 3～4の好中球減少症、血小板減少症、嘔吐、下痢は28日間隔投与群で各1/28コース（4%）、2/28コース（7%）、3/28コース（11%）、4/28コース（14%）に、21日間隔投与群で各1/59コース（2%）、1/59コース（2%）、5/67コース（7%）、6/67コース（9%）に認められた。Grade 3～4の下痢は28日間隔投与群のイリノテカン15 mg/m²/day投与例の4/7コース（57%）で、21日投与間隔群の15～20 mg/m²/day投与例の6/35コース（17%）で認められた。イリノテカン10 mg/m²/day投与例では両投与間隔群とも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ず、全治療コース中11%に認められたGrade 3～4の下痢はイリノテカンの投与量と関係していたと評価された。

結論：イリノテカンとテモゾロミドを21日間隔のコースで併用投与するレジメンは、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。

TABLE II. Summary of Toxicity

	21-day schedule	28-day schedule	Cumulative
Total number of patients	9	7	16
Total number of courses	67	28	95
Median courses per patient (range)	6 (2–17)	3 (1–7)	5 (1–17)
Courses with grade 3–4 neutropenia	1 (2%) of 59 ^a	1 (4%) of 28	2 (2%) ^b
10 mg/m ² /day	0 of 24	1 (5%) of 21	
15 mg/m ² /day	0 of 12	0 of 7	
20 mg/m ² /day	1 (4%) of 23	—	
Courses with grade 3–4 thrombocytopenia	1 (2%) of 59 ^a	2 (7%) of 28	3 (3%) ^b
10 mg/m ² /day	0 of 24	2 (10%) of 21	
15 mg/m ² /day	0 of 12	0 of 7	
20 mg/m ² /day	1 (4%) of 23	—	
Courses with grade 3–4 vomiting	5 (7%) of 67	3 (11%) of 28	8 (8%)
10 mg/m ² /day	0 of 32	0 of 21	
15 mg/m ² /day	4 (33%) of 12	3 (43%) of 7	
20 mg/m ² /day	1 (4%) of 23	—	
Courses with grade 3–4 diarrhea	6 (9%)	4 (14%)	10 (11%)
10 mg/m ² /day	0 of 32	0 of 21	
15 mg/m ² /day	4 (33%) of 12	4 (57%) of 7	
20 mg/m ² /day	2 (9%) of 23	—	

^aOf 59 courses assessable for hematologic toxicity; ^bof 87 total courses assessable for hematologic toxicity.

3) Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomide for

Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. Pediatr Blood Cancer. 2009; 53(6): 1029-34.^{要望-10)} (要望書記載の文献) (NCCNガイドラインBone Cancer Ver.2. 2016^{企業-2)}記載の引用文献 19)) (NCI-PDQガイドライン Ewing Sarcoma Treatment–Health Professional Version (PDQ[®]), Treatment of Recurrent Ewing Sarcoma^{企業-1)}記載の引用文献 11))

2006 年 1 月から 2009 年 4 月の間に、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) においてイリノテカン・テモゾロミド併用療法を受けた再発又は進行ユーイング肉腫患者 20 名 (年齢 2～40 歳、年齢中央値 19.5 歳) を対象とし、本併用療法の最良総合効果、TTP、安全性をレトロスペクティブに評価したケースシリーズ報告である。イリノテカン (20 mg/m²/day) は、第 1～5 日及び第 8～12 日に静脈内投与、テモゾロミド (100 mg/m²/day) は第 1～5 日に、イリノテカン投与の 1 時間前に経口投与し、21 日間を 1 コースとして繰り返した。血球の回復遅延が認められた場合には、イリノテカン (10 mg/m²/day) を第 1～5 日及び第 8～12 日に投与、又はイリノテカン (25 mg/m²/day) を第 1～5 日のみの投与に減量した。一部の症例ではテモゾロミドを 50 mg/m²/day へ減量した。また、イリノテカン投与に起因する下痢予防のため経口抗生剤のセフィキシムを併用した。

20 名の患者に合計 154 コースの治療が行われた。有効性は測定可能病変を有する 19 名で評価され、12 名で奏効を認めた (CR 5 名 + PR 7 名、奏効率 63%)。TTP の評価が可能であった再発又は進行ユーイング患者 (20 名) の TTP 中央値は 8.3 カ月、再発ユーイング肉腫患者 (14 名) の TTP 中央値は 16.2 カ月であった。

安全性について、Grade 3～4 の有害事象は下表のとおりであった。Grade 3 の下痢、大腸炎、肺臓炎は各 7/154 サイクル (4.5%)、1/154 サイクル (0.6%)、1/154 サイクル (0.6%) で、Grade 3～4 の好中球減少症、血小板減少症は各 19/154 サイクル (12.3%)、16/154 サイクル (10.4%) で認められた。入院治療は Grade 3 の発熱性好中球減少症、下痢・脱水、大腸炎、肺臓炎で各 2 回、3 回、1 回、1 回行われた。

TABLE III. Toxicity Summary (n = 154 cycles of irinotecan/
temozolomide)

Toxicity	Grade 3	Grade 4	Total/percentage
Diarrhea	7	0	7/4.5
Colitis	1	0	1/0.6
Neutropenia	12	7	19/12.3
Thrombocytopenia ^a	13	3	16/10.4
Pneumonitis	1	0	1/0.6
Hospitalizations			
Febrile neutropenia	2		
Diarrhea/dehydration	3		
Colitis	1		
Pneumonitis	1		

^aThrombocytopenia data from 150 cycles of therapy in 19 patients. One patient was thrombocytopenic prior to and throughout treatment and was not included in the analysis.

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

4) Kurucu N, Sari N, Ilhan IE. Irinotecan and temozolamide treatment for relapsed Ewing sarcoma: a single-center experience and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol.* 2015 Feb;32(1):50-9. ^{企業-11)}

2005年6月から2013年12月の間に、トルコ A.Y. Ankara Oncology Training and Research Hospital にてイリノテカン・テモゾロミド併用療法を受けた、再発ユーイング肉腫患者 20 名（年齢 1～18 歳、年齢中央値 14 歳）を対象とし、イリノテカン・テモゾロミドの併用療法の有効性及び安全性をレトロスペクティブに評価した。

イリノテカン（20 mg/m²/day）は、第 1～5 日及び第 8～12 日に静脈内投与、テモゾロミド（100 mg/m²/day）は第 1～5 日に、イリノテカン投与の 1 時間前に経口投与し、28 日間を 1 コースとして繰り返した。また、下痢が認められた場合には速やかにロペラミドの投与が行われた。

20 名の患者に合計 97 コースの治療が行われ、中央値は 5 コースであった。有効性評価が可能であった 20 名のうち、11 名に奏効（CR 9 名、PR 2 名）が認められ、奏効率は 55%であった。TTP 中央値は 5.5 カ月（範囲 2～57 カ月）、1-year overall survival rate は 54.2%、1-year event free survival rate は 44.4%であった。

安全性について、Grade 3～4 の好中球減少症、下痢、血小板減少症、好中球減少性発熱が各 11/97 コース（11.3%）、9/97 コース（9.2%）、6/97 コース（6.2%）、6/97 コース（6.2%）で認められた。

- ・ イリノテカン（10～20 mg/m²/day）を 5 日間連日点滴静注、2 週間繰り返す。0～2 週間休薬を 1 コースとして繰り返す。単剤又はテモゾロミド以外の他剤併用。

5) Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, et al. Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. J Pediatr Hematol Oncol. 2002; 24 (2): 101-5.
 要望-12) (要望書記載の文献)

1999 年 1 月から 2000 年 7 月の間に、米国 MSKCC にて、イリノテカン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 名（年齢 2～33 歳、年齢中央値 16.1 歳、骨肉腫 7 名、ユーイング肉腫／PNET 4 名、非ホジキンリンパ腫 4 名、胎児型横紋筋肉腫 3 名、胞巣型横紋筋肉腫 1 名、未分化神経内分泌腫瘍 1 名、未分化肉腫 1 名、線維肉腫 1 名）を対象に、イリノテカンの有効性及び安全性を評価した。イリノテカンは、20 mg/m²/day を 1 時間で点滴静注し、5 日間連投後 2 日間休薬、2 週間連続を 1 サイクルとした（[every day × 5] × 2）。また、全患者がグラニセトロン、オンダンセトロン、又はデキサメタゾンなどの制吐薬を前投与された。

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。

有効性は下表のとおりであった。有効性評価が可能な 19 名のうち、4 名に奏効（横紋筋肉腫において CR 2 名及び PR 1 名、非ホジキンリンパ腫において PR 1 名）が認められた。なお、ユーイング肉腫／PNET の 4 名のうち、有効性評価が可能であった 3 名は progressive disease (PD) であった。

TABLE 2. Response to irinotecan

Diagnosis	Response (N = 19)			
	CR	PR	SD	PD
Rhabdomyosarcoma				
Embryonal	2 CR			1 PD
Alveolar		1 PR		
Undifferentiated sarcoma (with rhabdomyoblastic differentiation)			1 SD	
Osteosarcoma				6 PD
Ewing sarcoma				3 PD
Anaplastic neuroendocrine tumor				1 PD
Non-Hodgkin lymphoma		1 PR	1 SD	1 PD
Fibrosarcoma			1 SD	

CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

安全性について、安全性評価が可能な 22 名で認められた Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症及び血小板減少症が各 6 名、白血球減少症及び下痢が各 4 名、肺臓炎／肺浸潤が 1 名であった。

6) Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, et al. Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. Cancer. 2006;106(3):703-7.
 企業-12)

2002 年から 2004 年の間にイタリアで実施された、多施設共同第 II 相試験である。多数の前治療歴のある軟部肉腫患者 32 名（年齢 1～18.5 歳、年齢中央値

10.6 歳)を対象に、イリノテカンの有効性及び安全性を評価した。イリノテカン ($20 \text{ mg/m}^2/\text{day}$) は、第 1～5 日及び第 8～12 日に静脈内投与、28 日間を 1 コースとして、安全性に問題又は病勢進行がない限り少なくとも 2 コース以上投与した。また、軟便が認められた場合には速やかにロペラミドを投与することとした。

32 名に合計 79 サイクルの投与が行われた (中央値 2 サイクル/名)。有効性評価が可能であった 30 名 (PNET 患者 13 名、横紋筋肉腫 12 名、線維形成性小細胞腫瘍 3 名、その他の軟部肉腫 2 名) のうち、7 名に奏効 (CR 2 名、PR 5 名) が認められ、奏効率は 23% であった。PNET 患者での奏効率は 38% (5/13、内訳は CR 2 名、PR 3 名)、横紋筋肉腫患者での奏効率は 16% (2/12、内訳は PR 2 名) であった。TTP 中央値は 2.8 カ月 (範囲 0.5～22 カ月) であった。

安全性について、ほぼ全被験者で高い忍容性が認められた。主な有害事象である下痢は全サイクルの 58% で認められ、うち 9 件が Grade 3 又は 4 であった。Grade 3～4 の好中球減少症は 8/79 コース (10%) で認められ、血液学的有害事象の発現は少なく、Grade 3 の貧血及び Grade 4 の血小板減少症が 3 名 5 サイクルで認められた (うち 1 名は同種骨髄移植を実施した被験者)。

7) Furman WL, Navid F, Daw NC, et al. Tyrosine kinase inhibitor enhances the bioavailability of oral irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4599-604.^{企業-13)}

再発小児難治性固形癌患者 29 名 (年齢 1～21 歳、年齢中央値 9 歳、神経芽腫 6 名、骨肉腫 6 名、ウィルムス腫瘍 4 名、脳腫瘍 3 名、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 3 名、その他 7 名) を対象として、イリノテカン・ゲフィチニブ併用投与の MTD、DLT を評価した。併せて、ゲフィチニブがイリノテカン (静脈内投与) の薬物動態及びイリノテカン (単回経口投与) のバイオアベイラビリティに与える影響を評価した。イリノテカン (15 mg/m^2 又は 20 mg/m^2) の静脈内投与は 5 日間連投後 2 日間休薬、2 週間連続とし、ゲフィチニブ

($150 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ 又は $112.5 \text{ mg/m}^2/\text{day}$) は 1 日 1 回、イリノテカン投与の少なくとも 1 時間前に 12 日間又は 21 日間経口投与し、21 日間を 1 コースとして繰り返した。また、2 コース目の第 9 日にイリノテカンを単回経口投与し、薬物動態を評価した。なお、MTD の確認後、イリノテカンの下痢予防のためセフィキシム又はセフポドキシムの予防投与を可能とした。

有効性について、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍患者 1 名 (14 歳) が 2 コース終了後に PR となり、他の治療に移行するまで 2 カ月以上維持した。その他の 8 名では 2～6 コース (中央値 2 コース) で SD が認められた。

安全性について、イリノテカン・ゲフィチニブの 21 日間併用投与レジメンは、忍容性が認められなかった。主な DLT は下痢であった。イリノテカン・ゲフィチニブ併用療法 of MTD は、イリノテカン (15 mg/m^2) を 5 日間連投後 2 日間休薬、2 週間連続、及びゲフィチニブ $112.5 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ を 12 日間投与であった。

薬物動態評価から、ゲフィチニブは経口イリノテカンのバイオアベイラビリティを増加させ、イリノテカンと SN-38 の見かけのクリアランスを各 37%と 38%に減少させた（いずれも $P < 0.0001$ ）。

- ・ イリノテカン（要望用量以外）を 5 日間連日点滴静注、1 週間又は 2 週間繰り返し、1 週間又は 2 週間休薬を 1 コースとして繰り返す。単剤又は他剤併用。

8) Raciborska A, Bilska K, Drabko K, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1621-5.^{企業-9)} (NCI-PDQ ガイドライン Ewing Sarcoma Treatment—for health professionals (PDQ[®])、Treatment of Recurrent Ewing Sarcoma^{企業-1)}記載の引用文献 12))

2008 年から 2012 年の間にポーランド国内でビンクリスチン、イリノテカン、及びテモゾロミドの 3 剤併用療法（VIT 療法）を受けた、再発又は難治性ユーイング肉腫患者 22 名（年齢中央値 14.3 歳）を対象とし、有効性及び安全性をレトロスペクティブに評価した。ビンクリスチン（1.5 mg/m²）は第 1 日目に静脈内投与、イリノテカン（50 mg/m²/day）は第 1～5 日に静脈内投与、テモゾロミド（125 mg/m²/day）は第 1～5 日に、イリノテカン投与の 1 時間前に経口投与し、21 日間を 1 コースとして繰り返した。また、イリノテカンの下痢予防のため経口抗生剤のリファキシミンを併用した。

22 名の患者に合計 91 コースの治療が行われ、中央値は 4.1 コース／名であった。有効性は、CR 5 名、PR 7 名、SD 3 名、PD 7 名であり、奏効率は 68.1%であった。TTP 中央値は 3.0 カ月（範囲 1.1～37.1 カ月）であり、5 名（22.7%）では、中央値 10.3 カ月（範囲 2.1～46.5 カ月）の追跡期間中、再発を認めなかった。VIT 療法への反応性は一次治療への反応性によって異なり、再発患者は一次治療に不応となった患者よりも反応性及び予後が良好であった。

安全性では、1 名に Grade 3 の血小板減少症及び好中球減少症が認められ、造血因子が投与された。また、3 名に Grade 3 の下痢が認められた。その他に明らかな毒性は認められなかった。

5 日間という短期間の VIT 療法は再発ユーイング肉腫に対して有効であり、忍容性も良好であった。

9) McGregor LM, Stewart CF, Crews KR, et al. Dose escalation of intravenous irinotecan using oral cefpodoxime: a phase I study in pediatric patients with refractory solid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Mar;58(3):372-9.^{企業-8)} (NCCN ガイドライン Bone Cancer Ver.2. 2016^{企業-2)}記載の引用文献 25))

難治性固形癌患者 20 名を対象とし、イリノテカンに経口抗生剤であるセフポドキシムを併用した場合の有効性、安全性、及びイリノテカンの薬物動態を評価した第 I 相試験である。セフポドキシムがイリノテカンの消化管毒性（下痢）を軽減し、イリノテカンの MTD（20 mg/m²/day）を高めるか否かが検討さ

れた。イリノテカン（20、30、40、又は 45 mg/m²/day）は第 1～5 日及び第 8～12 日に静脈内投与し、21 日間を 1 コースとして繰り返した。セフポドキシム（10 mg/kg/day）は、イリノテカン初回投与の 2 日前から連日経口投与した。

有効性評価が可能であった 17 名（年齢 4.3～20 歳、年齢中央値 12.3 歳、神経芽腫 5 名、ウィルムス腫瘍 3 名、ユーイング肉腫 2 名、上咽頭癌 2 名、その他 5 名）のうち、1 コース目終了後に 2 名（ユーイング肉腫及び神経節腫の各 1 名）が PR となった。このうちユーイング肉腫の 1 名では、DLT のためイリノテカンの投与量を 45 mg/m²/day から 20 mg/m²/day に減量されたものの、他の治療に移行するまで更に 5 コースの間 PR が継続した。この他に SD が 3 名（神経芽腫 2 名、脊索腫 1 名）で認められた。

安全性について、イリノテカン 20 mg/m²/day では DLT は認められず、30 mg/m²/day で DLT の好中球減少症（1/6 名）、45 mg/m²/day（2/3 名）及び 40 mg/m²/day（2/5 名）で DLT の下痢が認められた。45 mg/m²/day は忍容可能な用量ではないと判断された。MTD は 30 mg/m²/day とされた。全体として血液毒性は軽度であり、血液毒性以外の主な Grade 3 以上の有害事象は、下痢（33.3%）、悪心（15.4%）、及び嘔吐（12.8%）であった。

薬物動態は 1 コース目に 11 名を対象として評価した。MTD（30 mg/m²/day）投与時の SN-38 の AUC の中央値（範囲）は 67 ng・h/mL（36～111 ng・h/mL）であった。

セフポドキシムはイリノテカンの MTD を 50%上昇させ、それに伴い SN-38 の曝露量も増大した。

1 0) Blaney S, Berg SL, Pratt C, et al. A phase I study of irinotecan in pediatric patients: a pediatric oncology group study. Clin Cancer Res. 2001;7(1):32-7.^{企業-7)}

（NCCNガイドラインBone Cancer Ver.2. 2016^{企業-2)}記載の引用文献 23))

小児難治性固形癌患者 35 名（年齢 1～20 歳）を対象として、イリノテカンの MTD、DLT、その他の毒性の発現と重篤度を評価した第 I 相試験である。デキサメタゾン及びオンダンセトロンの前投与後、イリノテカン（30～65 mg/m²）は 5 日間連続、21 日毎に 60 分で点滴静注した。MTD は、多数の前治療歴のある患者と前治療歴の少ない患者（すなわち、2 種類の化学療法レジメン、骨髄移植なし、及び脊椎、頭蓋骨、肋骨、又は骨盤への放射線治療なし）で評価した。

多数の前治療歴のある患者では、骨髄抑制が主な DLT であり、MTD は 39 mg/m²であった。前治療歴の少ない患者では、下痢が DLT であり、MTD は 50 mg/m²であった。Grade 3 以上の有害事象は、Grade 3～4 の好中球減少症及び血小板減少症、Grade 3 の骨髄毒性、貧血、悪心／嘔吐、下痢、AST/ALT 増加、電解質異常、頭痛、及び細菌感染が認められた。

有効性評価は 30 名（神経芽腫 7 名、骨肉腫 3 名、横紋筋肉腫 2 名、ウィルムス腫瘍 2 名、ユーイング肉腫 1 名、脳幹グリオーマ 3 名、多形膠芽腫 2 名、その他 10 名）で可能であり、PR 2 名（神経芽腫 1 名 [30 mg/m²]、肝細胞癌 1

名 [65 mg/m²])、SD 7 名 (神経芽腫 [39 mg/m²]、松果体芽細胞腫 [50 mg/m²]、膠芽細胞腫 [50 mg/m²]、脳幹グリオーマ [65 mg/m²]、骨肉腫 [50 mg/m²]、肝芽腫 [65 mg/m²]、CNS 横紋筋肉腫様腫瘍 [30 mg/m²]、各 1 名) であった。

イリノテカンの第 II 相試験の推奨用量は、多数の前治療歴のある患者では 39 mg/m²、前治療歴の少ない患者では 50 mg/m² の、5 日間連続投与、21 日毎、60 分の点滴静注であった。

1 1) Bomgaars LR, Bernstein M, Krailo M, et al. Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007;25(29):4622-7. 企業-14)

小児難治性固形腫瘍患者を対象とした、イリノテカンの有効性評価のための第 II 相試験である。主要評価項目は奏効率、副次評価項目は毒性、薬物動態、薬力学、UGT1A1 遺伝子多型との関係とした。患者背景を下表に示した。181 名が登録され、うち 171 名が適格とされた。レジメンは 50 mg/m²/day (1 時間の点滴静注) を 5 日間投与、3 週毎繰り返しとした。また、全患者がオンダンセトロンの前投与を受け、さらにデキサメタゾンの投与も推奨された。下痢が認められた場合にはアトロピン又はロペラミドの投与を行うこととした。

Table 1. Patient Characteristics	
Characteristic	No. of Patients
No. of eligible patients	171
No. of patients assessable for response	161
Age, years	
Median	9
Range	1-23
Sex	
Male	104
Females	67
Diagnosis (eligible/assessable)	
Solid tumor strata	105/100
Neuroblastoma	18/18
Rhabdomyosarcoma	19/18
Ewing/PNET	18/16
Osteosarcoma	10/9
Other*	40/39
Wilms' tumor	12/11
CNS tumor strata	66/61
Medulloblastoma/PNET	27/25
BSG	9/9
Ependymoma	10/9
Other†	20/18
No. of courses administered	
Median	4
Range	1-31

Abbreviations: PNET, primitive neuroectodermal tumor; BSG, brainstem glioma.
 *Includes desmoplastic small round-cell tumor (n = 2), hepatoblastoma (n = 8), hepatocellular carcinoma (n = 3), synovial sarcoma (n = 3) other sarcoma (n = 5), nasopharyngeal carcinoma (n = 2), germ cell tumor (n = 1), other (n = 4). This stratum includes patients with Wilms' tumor.
 †Includes rhabdoid (n = 3), astrocytoma (n = 8), glioma (n = 4), germinoma (n = 2), pineoblastoma (n = 2), glioblastoma (n = 1).

有効性評価は 161 名で可能であり、CR は肝芽腫 8 名中 1 名、PR は、髄芽腫

／PNET 25 名中で髄芽腫の 4 名、横紋筋肉腫 18 名中 1 名、神経芽腫 18 名中 1 名、その他の中枢神経系腫瘍 18 名中でジャーミノーマの 1 名に認められ、奏効率は 5%であった。

Grade 3 以上の有害事象は、Grade 4 の好中球減少症、Grade 3 又は 4 の血小板減少症、Grade 3 又は 4 の下痢が認められた。

79 名（2～23 歳、中央値 10 歳）を対象に、イリノテカン及びその代謝物の薬物動態を評価したところ（結果は下表のとおり）、患者間で AUC に変動（7～20 倍）が認められた。

UGT1A1 遺伝子多型と毒性（好中球減少症、下痢、又は血小板減少症）又は薬物動態パラメータとの間には相関を認めなかった。

Drug	No. of Patients	AUC _{inf} (ng·h/mL)		C _{max} (ng/mL)		t _{1/2} (hours)		CL (mL/min/m ²)		Vd _{ss} (L/kg)	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Irinotecan	79	2,626	1,443	726	482	4.7	2.3	374	148	3.1	1.6
SN-38	79	84	67	13	5.6	7.6	11	—	—	—	—
SN-38G	79	269	178	29	15	12.6	21	—	—	—	—
APC	60	511	500	58	51	4.6	2	—	—	—	—

Abbreviations: SD, standard deviation; AUC_{inf}, area under the curve extrapolated to infinity; C_{max}, maximum serum concentration; t_{1/2}, terminal half-life; CL, clearance; Vd_{ss}, volume of distribution at steady-state.

・ その他のレジメン

1 2) Yoon JH, Kwon MM, Park HJ, et al. A study of docetaxel and irinotecan in children and young adults with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors. BMC Cancer. 2014;28(14):622.^{企業-10)} (NCI-PDQ ガイドライン Ewing Sarcoma Treatment—for health professionals (PDQ[®]), Treatment of Recurrent Ewing Sarcoma^{企業-1)}記載の引用文献 15)

三次以降の治療に不応となったユーイング肉腫ファミリー腫瘍患者 9 名（年齢 5～21 歳、年齢中央値 13 歳）を対象として、イリノテカンとドセタキセルの併用療法の有効性（奏効率、無増悪生存期間 [PFS]）及び安全性を評価した。ドセタキセル（100 mg/m²）は第 1 日目に静脈内投与、イリノテカン

（80 mg/m²/day）は第 1 日目及び第 8 日目に 90 分で点滴静注し、21 日間を 1 コースとして、最大 15 サイクル又は病勢が進行するまで繰り返した。

9 名の患者に合計 51 コースの治療が行われ、中央値は 3 コース／名であった。有効性は、CR 1 名、PR 2 名、SD 1 名、PD 5 名であり、奏効率は 33.3%であった。PFS の中央値は 2.2 カ月（範囲 0.5～16.9 カ月）であった。

安全性では、Grade 4 の好中球減少症が 9 名（100%）、Grade 3 の下痢及び Grade 2/3 の神経障害が各 2 名（22%）に認められた。

多くの前治療歴があるユーイング肉腫ファミリー腫瘍患者に対し、ドセタキセルとイリノテカンの併用療法は有効かつ忍容である可能性が示された。

<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

要望書に記載の1報に追加情報を加えて記載し、また、3 (1) で示した検索結果から4報を追加した。

1) Karosas AO. Ewing's sarcoma. Am J Health Syst Pharm. 2010;67(19):1599-605.
要望-13) (要望書記載の文献)

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。本文献では下記文献 (3 (1) に記載済み) の成績が引用されていた。

引用文献:

- Wagner LM, et al. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2):132-9. 要望-9)

2) Anderson P, Kopp L, Anderson N et al. Novel bone cancer drugs: investigational agents and control paradigms for primary bone sarcomas (Ewing's sarcoma and osteosarcoma). Expert Opin Investig Drugs. 2008;17(11):1703-15. 企業-15)

再発あるいは転移性ユーイング肉腫及び骨肉腫に対して、テモゾロミド＋イリノテカン併用療法を含む種々の化学療法や、血管新生抑制剤、抗 IGF-1R 抗体等の開発中の薬剤による治療についてのレビューである。再発ユーイング肉腫に対して、テモゾロミド＋イリノテカン併用療法及びシクロホスファミド＋トポテカン併用療法共に、非常に有効であると結論づけられた。本文献では根拠として下記文献 (3 (1) に記載済み) が引用されていた。

引用文献:

- Wagner LM, et al. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2):132-9. 要望-9)
- Wagner LM, et al. Clin Cancer Res. 2004;10(3):840-8. 要望-8)

3) Wagner L. Camptothecin-based regimens for treatment of ewing sarcoma: past studies and future directions. Sarcoma. 2011;Apr 6;p.1-9. 企業-16)

トポテカン及びイリノテカンを用いた抗癌治療に関する総説であり、単剤又は化学療法剤との併用による臨床試験の結果が述べられている。

本文中には、再発・難治性ユーイング肉腫に対するイリノテカン単剤又はテモゾロミド併用による臨床試験の結果が述べられている。本文献では根拠として下記文献 (3 (1) に記載済み) が引用されていた。

引用文献:

- Bisogno G, et al. Cancer. 2006;106(3):703-7. 企業-12)
- Cosetti M, et al. J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24:101-5. 要望-12)
- Bomgaars LR, et al. J Clin Oncol. 2007;25(29):4622-7. 企業-14)
- Casey DA, et al. Pediatr Blood Cancer. 2009;53(6):1029-34. 要望-10)

- Wagner LM, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):132-9. 要望-9)

4) 陳基明. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療の進歩. 小児がん. 2011;48(3):249-63. 企業-17)

化学療法、外科療法、放射線療法を含めた集学的治療に関する総説であり、新規薬剤の一つとしてイリノテカンが紹介されている。本文中には、再発・難治性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対するイリノテカン単剤又はテモゾロミド併用による臨床試験の結果が述べられている。本文献では根拠として下記文献（3（1）に記載済み）が引用されていた。

引用文献:

- Cosetti M, et al. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2002;24:101-5. 要望-12)
- Bisogno G, et al. *Cancer*. 2006;106(3):703-7. 企業-12)
- Bomgaars LR, et al. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4622-7. 企業-14)
- Wagner LM, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):132-9. 要望-9)
- Casey DA, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(6):1029-34. 要望-10)

5) 陳基明. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する化学療法の進歩. 小児がん. 2009;46(3):296-306. 企業-18)

ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する化学療法に関する総説であり、新規開発抗がん剤の一例として、イリノテカン・テモゾロミド併用療法が紹介されている。本文献では根拠として下記文献（3（1）に記載済み）が引用されていた。

引用文献:

- Wagner LM, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):132-9. 要望-9)
- Wagner LM, et al. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(3):840-8. 要望-8)

なお、成人と小児のユーイング肉腫患者の病態を比較した文献を検索した結果、総説1報が該当した。

6) Verrill MW, Judson IR, Harmer CL, et al. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in adults: are they different from Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in children? *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2611-21. 企業-19)

ユーイング肉腫及び PNET の診断時年齢が病態に与える影響を評価することを目的とした総説である。1980 年～1995 年の間に英国の Royal Marsden Hospital の成人肉腫部門で治療を受けたユーイング肉腫及び PNET 患者 59 名（年齢 14～51 歳、年齢中央値 24 歳）の症状、治療、及び結果をレトロスペクティブに評価したところ、全患者の 5 年生存率は 38%であり、PFS は 27%であった。患部の大きさ、一次治療への反応は統計的に生存率及び PFS に大きく影響したが、年齢及び肉腫の原発部位はそれらに影響しなかった。結論として、ユーイ

ング肉腫及び PNET の病態は成人と小児で差異がなかった。

（３）教科書等への標準的治療としての記載状況

要望書に記載の2件（海外1件、国内1件）の情報を更新し、さらに国内教科書1件の情報を追加した。

＜海外における教科書等＞

1) Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.p.1299, 1311. ^{企業-20)}

ユーイング肉腫の再発・難治例の治療でイリノテカンとテモゾロミドの併用レジメンの有用性が述べられている。本書では根拠として下記文献（3（1）に記載済み）が引用されていた。

- Wagner LM, et al. Clin Cancer Res. 2004; 10(3):840-8. ^{要望-8)}
- Wagner LM, et al. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2):132-9. ^{要望-9)}
- Casey DA, et al. Pediatr Blood Cancer. 2009;53(6):1029-34. ^{要望-10)}
- Raciborska A, et al. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(10):1621-5. ^{企業-9)}

＜日本における教科書等＞

1) 川井章編集. 肉腫化学療法マスタークラス. 南山堂; 2015.p.198-201. ^{企業-21)}

切除不能・再発ユーイング肉腫に対する化学療法としてイリノテカンとテモゾロミドの併用レジメンの有用性が述べられている。本書では根拠として下記文献（3（1）に記載済み）が引用されていた。

- Wagner LM, et al. Pediatr Blood Cancer. 2007;48(2):132-9. ^{要望-9)}
- Wagner LM, et al. Clin Cancer Res. 2004; 10(3):840-8. ^{要望-8)}
- Casey DA, et al. Pediatr Blood Cancer. 2009;53(6):1029-34. ^{要望-10)}

2) 日本新臨床腫瘍腫瘍学会編. 新臨床腫瘍学. 改訂第4版. 南江堂; 2015.

再発・難治性ユーイング肉腫に対する化学療法にイリノテカン使用レジメンの記載はなかった。

（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＞

要望書では1) NCCN ガイドライン ^{要望-7)}、2) NCI-PDQ ガイドライン ^{要望-16)}、3) ESMO ガイドライン ^{要望-11)}が記載されていた。

企業側で、1) NCCN ガイドライン及び2) NCI-PDQ ガイドラインは最新のバージョン ^{企業-2)}、^{企業-1)}を確認し、更新する情報があった場合には更新した。3) ESMO ガイドラインは要望書に添付されていたバージョンからの更新はなかった。また、4) に ASCO ガイドラインの情報を追加した。

1) 米国: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer ver.2.2016.^{企業-2)}

再発・難治性ユーイング肉腫に対してイリノテカンとテモゾロミド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%)を示すために推奨されている。TTP 中央値は 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、実施可能性もあるとして推奨されている。

なお、ガイドラインではセカンドラインでイリノテカン±テモゾロミドが推奨されている。

用法・用量及び根拠論文は「欧米等6か国での標準的使用状況」及び3 (1)で記述した。

2) 米国: National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Treatment. Date of last modified, 3 Mar 2016.^{企業-1)}

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±ビンクリスチンの併用療法が推奨されている。また、他の化学療法としてイリノテカンとドセタキセルの併用療法が記載されている。

用法・用量及び根拠論文は「欧米等 6 か国での標準的使用状況」及び3 (1)で記述した。

3) 欧州: 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) 診療ガイドライン Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up^{要望-11)}

再発ユーイング肉腫に対してイリノテカンとテモゾロミドの併用療法が推奨されている。

用法・用量及び根拠論文は「欧米等 6 か国での標準的使用状況」及び3 (1)で記述した。

4) 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 診療ガイドライン
ユーイング肉腫に関連するガイドラインはない。

<日本におけるガイドライン等>

要望書に記載されていた「1) 小児がん診療ガイドライン (2011)^{要望-17)}」について、企業側が内容を以下のように追記した。

限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する標準的な化学療法として、ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、アクチノマイシン、イホスファミド、エトポシドのうち 4~6 剤を組み合わせた多剤併用化学療法が用いられている。限局性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍の再発後の治療法は確立されていないが、イホスファミド+カルボプラチン+エトポシド (ICE 療法) が選択肢として挙げられる。再発例に対し、イリノテカン単独使用の有効性は

少ないが、イリノテカンとテモゾロミドの併用での有効性も少数例報告されている。本書では根拠として下記文献（3（1）に記載済み）が引用されていた。

- ・ Wagner LM, et al. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):132-9. 要望-9)

（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

要望書に記載の2報に追加情報を含めて1）に記載し、企業側からの追加情報として、第I/II相試験（医師主導治験）^{企業-22)}の概要を2）に、イリノテカン単剤療法の第I相試験（研究者主導臨床試験）の概要^{企業-23)}を3）に、3（1）で示した検索語で該当した国内公表文献（会議録含む）のうち、年齢が15歳以上の患者にイリノテカンを投与した報告の概要を4）に記載する。

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、イリノテカンを投与した公表文献（学会抄録含む）が報告されている。これらの報告のうち、思春期から若年成人を対象に含みイリノテカンの用法・用量が明確であったレトロスペクティブ報告^{要望-18)}、^{要望-19)}について、以下に記載する。

- a) 2000年11月～2010年7月の間に国立がんセンター中央病院小児腫瘍科において、再発又は難治性の固形腫瘍患者48名（年齢3～45歳、年齢中央値17歳、横紋筋肉腫21名、ユーイング肉腫13名、神経芽腫12名、その他2名）を対象にイリノテカンの有効性及び安全性を評価した報告^{要望-18)}では、イリノテカンは、40 mg/m²/dayの3日間連日投与を2週間連続し、その後1週間休薬するレジメン、又は20 mg/m²/dayの5日間連日投与を2週間連続し、その後1週間休薬するレジメンで投与された。一部の症例では他剤との併用及び他のレジメンとの交代療法が行われた。有効性について、イリノテカン単剤で治療を行った35名でCR2名（5.7%）、PR5名（14.2%）、SD12名（34.2%）であった。テモゾロミドとの併用では7名中2名でPR、ビンクリスチンとの併用では8名中5名でSDであった。安全性は、Grade 3以上の有害事象として、白血球減少症が67%（32/48）、ヘモグロビン低下が40%（19/48）、血小板低下が25%（12/48）、下痢が25%（12/48）に認められた。
- b) 2009年9月～2010年12月の間に名古屋大学小児科において、難治性小児固形腫瘍患者9名（年齢0.7～18歳、年齢中央値9歳、4期神経芽腫5名、ユーイング肉腫1名、下顎骨悪性エナメル上皮腫1名、肝未分化肉腫1名、肺軟骨肉腫1名）を対象にイリノテカンとテモゾロミドの併用療法の有効性及び安全性を評価した報告^{要望-19)}では、イリノテカン（20 mg/m²/day）の5日間連日投与を2週間連続し、その後1週間休薬、かつテモゾロミド（100 mg/m²/dayを第1～5日）併用のレジメンで治療が行われた。実施回数は合計40コース（中央値3コース/名、範囲2～11コース）であった。有効性

について、治療前に画像検査で評価可能病変であった 8 名中 7 名に腫瘍縮小が認められた。安全性は、全 40 コースで発現した有害事象として、好中球減少症 20% (8/40) が、発熱性好中球減少症 3% (1/40)、嘔吐 18% (7/40)、下痢 40% (16/40) が認められた (Grade 3 以上の有害事象の発現率は不明)。

2) Makimoto A, Mugishima H, Taga T, et al. An investigator-initiated registration-directed phase I/II clinical trial of irinotecan hydrochloride for refractory pediatric solid tumors. J Clin Oncol. 2010; 28 (15 suppl): #9547. ^{企業 22)}

2 歳～18 歳の難治性小児固形腫瘍患者計 17 名を対象とし、イリノテカン単剤の有効性を検討した第 I/II 相試験である。イリノテカンは第 1、2、3 日及び第 8、9、10 日に投与、21 日毎の治療スケジュールで、40 mg/m²/日をレベル 1 として開始した。レベル 2 (45 mg/m²/日) で DLT が 3 名 (下痢、発熱性好中球減少症、血清アミラーゼ上昇) に発現したため、MTD を 45 mg/m²/日、推奨用量を 40 mg/m²/日に決定した。有効性結果の概要は以下の①～④であった。

- ① 17 名中低分化型肉腫の 1 名 (5.9%) に PR が認められ、奏効率は 5.9%であった。
- ② 推奨用量投与症例 (40 mg/m² 投与症例) において PR 以上の症例は認められなかった。
- ③ ユーイング肉腫の 1 名及び横紋筋肉腫の 1 名、計 2 名 (2/17 名、11.8%) は、24 週以上安定病変 (SD) が継続した。いずれの症例も推奨用量を投与した症例であった。
- ④ 第 I 相試験のレベル 1 (推奨用量) の 1 名 (神経芽腫) が総合評価で PR 判定であったが、PR 期間が RECIST 規準の 28 日以上を満たさず、結果として最良総合効果は SD と判定された。

安全性について、Grade 3、4 の有害事象は、下痢、発熱性好中球減少症、AST 上昇、ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少症、白血球減少、血小板減少症が 10%以上に認められた。

3) Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, et al. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. J Pediatr Hematol Oncol. 2002; 24(2): 94-100. ^{企業 23)}

再発小児固形腫瘍患者 28 名 (年齢 3～19 歳、年齢中央値 8 歳、神経芽腫 26 名、平滑筋肉腫 1 名、PNET 1 名) を対象とし、イリノテカンの用量設定を目的とした第 I 相試験である。イリノテカンの DLT、MTD、及び有効性を評価した。イリノテカン (60～200 mg/m²/day) は、第 1、2、3 日に 2 時間で点滴静注し、28 日毎に繰り返した。

80～200 mg/m²/day 投与群の大多数で腫瘍マーカーの低下が認められ、140～200 mg/m²/day 投与群の 4 名 (神経芽腫 26 名中 3 名、平滑筋肉腫 1 名中 1 名) に PR が認められた。投与量毎の抗腫瘍活性は下表のとおりであった。

TABLE 5. Antitumor activity of irinotecan by dose

Dose (mg/m ² × 3 d)	No. of patients	Number of				
		PR	SD(TMt ↓)	SD	PD	ND
60	3		1	1		1
70	3			3		
80	5		4		1	
90	2		2			
100	2		1		1	
120	2		2			
140	2	1	1			
160	2	1	1			
180	4		2		2	
200	3	2				1

PR, partial response; SD(TMt ↓), stable disease but with transient decrease in tumor marker levels; SD, stable disease; PD, progressive disease; ND, not definitive.

Grade 4 の血液毒性及び Grade 3 の非血液毒性は、下表のとおりであった。Grade 2 又は 3 の嘔吐が 28 名中 17 名に認められた。DLT は 200 mg/m²/day 投与群の 50%以上で観察され、下痢と血液毒性であった。MTD は、160～180 mg/m²/day であった。

TABLE 3. Nadir of leukocytes, granulocytes, and platelets, and number of grade 4 hematopoietic and grade 3 nonhematopoietic toxicities by irinotecan dose

Dosage (mg/m ² × 3 d)	No. of patients	No. of courses	Leukocyte nadir (/mm ³)	Granulocyte nadir (/mm ³)	Platelet nadir (×10 ³ /mm ³)	Grade 4 hematopoietic toxicity/course	Grade 3 nonhematopoietic toxicity (diarrhea)/course
60	3	6	1,300~3,400	616~1,107	66~155	0/6	0/6
70	3	5	1,000~2,600	492~792	38~247	0/5	0/5
80	5	10	720~3,500	86~1,278	20~153	2*/10	0/10
90	2	4	200~4,100	1,040~1,394	7~115	2*/4	0/4
100	2	4	1,100~1,700	348~663	37~128	0/4	0/4
120	2	3	1,400~2,800	574~1,300	27~96	0/3	0/3
140	2	4	1,300~2,300	266~884	41~90	0/4	2*/4
160	2	4	500~1,000	35~296	16~31	2†/4	1‡/4
180	4	5	500~1,400	110~539	27~67	2/5	1/5
200	3	6	200~1,200	0~144	5~112	4/6	2/6

*One of the two grade 4 or 3 toxicities was seen after the second course.

†Both were seen after the second course.

‡This was seen after the second course.

投与量毎の薬物動態の結果は下表のとおりであった。200 mg/m²/day 投与後の、イリノテカン及び活性代謝物の血漿中濃度はそれぞれ 93～2,820 ng/mL 及び 5.2～34.8 ng/mL、イリノテカンの平均 CL は 14.54 L/h/m² であった。

TABLE 4. Pharmacokinetic studies of irinotecan in seven patients

Patients Dose of irinotecan	1 A	2 A	3 A	4 A	5 B	6-1 C	6-3 C	7-1 C	7-3 C
CPT-11									
Half-life (h)	11.16	4.90	7.11	7.83	8.33	4.29	5.16	6.63	7.01
AUC ($\mu\text{g} \times \text{h/mL}$)	3.83	7.10	4.25	3.36	6.35	11.97	17.89	10.42	13.56
Clearance ($\text{L/h} \times \text{m}^2$)	13.05	8.45	14.13	20.83	12.59	16.70	11.18	19.20	14.75
Vdss (L/m^2)	154.2	56.5	141.7	177.5	87.9	56.5	51.1	135.2	99.1
SN-38									
Half life (h)	9.25	7.40	8.29	8.42	5.59	13.85	17.74	16.43	10.39
AUC ($\text{ng} \times \text{h/mL}$)	49.5	163.5	108.9	178.2	175.3	319.0	504	183.6	325.5

6-1, day 1 of patient 6; 6-3, day 3 of patient 6; A, 60–80 mg/m^2 per day; B, 90 mg/m^2 per day; C, 180–200 mg/m^2 per day; AUC, area under curve; Vdss, volume distribution.

4) 企業側で検索した結果、年齢が 15 歳以上のユーイング肉腫患者にイリノテカンを投与した報告が 3 報^{企業-24)}, 企業-25), 企業-26)得られた。このうち、イリノテカンの用法・用量が明確であった報告^{企業-24)}では、治療抵抗性再発肉腫患者 11 名（年齢 19～40 歳、年齢中央値 28 歳、ユーイング肉腫 8 名、横紋筋肉腫 1 名、骨肉腫 1 名、確定診断未詳 1 名）を対象として、基本的にイリノテカン（60 mg/m^2 ）を第 1、8、15 日に、併用薬としてシスプラチン（60 mg/m^2 ）を第 1 日に投与した。1 名につき 1～14 回（中央値 4 回）の治療が行われ、イリノテカン投与の完遂率は 84%（126/150 回）であった。有効性評価が可能であった 9 名で、PR が 2 名、SD が 2 名、PD が 5 名認められた。副作用は Grade 2 又は 3 の血液毒性が 9/11 名に認められた。重大な合併症として CV カテーテル感染が 1 名、及び化療後腸閉塞に陥った患者が 1 名認められた。

（6）上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

公表されている国内外ガイドライン、国内外の教科書、海外臨床試験成績の記載では、小児と成人のユーイング肉腫は区別されておらず、本剤は、成人を含む再発・難治性ユーイング肉腫に対する二次治療以降の薬剤として有効であると考ええる。

また、本剤は 2013 年にユーイング肉腫を含む小児悪性固形腫瘍の効能・効果の適応を取得している。成人と小児のユーイング肉腫の病態には差異がないとする報告^{企業-19)}があることから、本剤の効能・効果に成人の再発・難治性ユーイング肉腫を追加することは妥当であると考ええる。

＜要望用法・用量について＞

本剤の用法・用量として、現行の添付文書に D 法として記載されている、以下とすることが妥当であると考ええる。

「イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、20 mg/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。なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。」

(設定根拠)

国内外のガイドライン及び教科書では、イリノテカン単剤もしくはテモゾロミドを含む他剤併用レジメンの有用性が記載されている。各ガイドライン及び教科書で引用されているレジメンでのイリノテカンの投与量は、 $10\sim 65\text{ mg/m}^2$ であり、最も多く引用されているレジメンは $10\sim 20\text{ mg/m}^2$ であった。

海外臨床試験成績では、成人を含めた再発・難治性ユーイング肉腫患者に対してイリノテカン単剤で奏効が認められた報告、及びテモゾロミドを含め他剤を併用して奏効が認められた報告があり、いずれも有効性に関して一定のエビデンスがあると考ええる。海外臨床試験で使用されたイリノテカンの投与量は $10\sim 80\text{ mg/m}^2$ であり、 20 mg/m^2 以上のイリノテカン投与している報告が多かった。

国内症例報告は少数であるものの、イリノテカン単剤、及びテモゾロミドを含め他剤を併用するレジメンで成人を含めた再発・難治性ユーイング肉腫患者で有効性を示す報告が認められ、イリノテカンの投与量は $20\sim 200\text{ mg/m}^2$ であった。

本剤は 2013 年に本邦においてユーイング肉腫を含む小児悪性固形腫瘍の適応を取得しており、用法・用量は上記 D 法である。小児と成人で再発・難治性ユーイング肉腫の病態に差異はないとの報告^{企業-19)}があること、日本人において成人と小児でイリノテカン^{企業-23)}を体表面積当たりの用量で投与した後の曝露量は類似していると考えられることから^{企業-23)}、^{企業-27)}、本剤の成人患者での有効性・安全性は小児患者と同様であると考ええる。したがって、患者の状態や年齢等に応じた減量や休薬が適切に行われる場合には、本用法・用量について成人における安全性は許容可能であると考えられる。さらに、小児と同じく「なお、投与量は、患者の状態により適宜減量する。」とすることによって、患者の状態に応じて用量を調節することが可能であるため、再発・難治性ユーイング肉腫の治療に精通した医師により本剤が適切に使用されるのであれば、用量を小児悪性固形腫瘍と同じ 20 mg/m^2 とすることで問題はないと考える。

なお、要望書には「主にテモゾロミドとの併用療法」との記載があるが、ユーイング肉腫を含む小児悪性固形腫瘍の適応では特に併用薬は言及されておらず、また、海外及び国内の使用報告では、イリノテカン単剤での使用、あるいは併用薬としてテモゾロミド以外の薬剤を使用しているものも認められる。したがって、今回の要望用法に関しても、小児悪性固形腫瘍と同様に併用薬に関して特に言及する必要はないと考える。

以上より、企業側から妥当と考える本剤の用法・用量を設定した。

<臨床的位置づけについて>

要望書の記載にあるとおり、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。しかし、国内外のガイドライン及び教科書、並びに海外の臨床試験成績より、イリノテカン単剤、及びテモゾロミドを含め他剤を併用するレジメンで成人を含めた再発・難治性ユーイング患者での有効性及び安全性は示されていると考える。また、本剤は本邦において、ユーイング肉腫を含む難治性小児悪性固形腫瘍の適応を取得済みであることから、本剤は、小児と病態に差異はないとされる成人の再発・難治性ユーイング肉腫に対する選択肢の一つになり得ると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望書に記載のとおり、国内外のガイドライン及び教科書、並びに海外の臨床試験成績より、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小児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く、公知申請が妥当と考える。

5. 備考

<その他>
特になし

6. 参考文献一覧

- 要望-1) 米国添付文書 (CAMPTOSAR[®] (Irinotecan) Injection, intravenous infusion: Pharmacia & Upjohn Co Division of Pfizer Inc; 2014 Dec.)
- 要望-2) 英国添付文書 (CAMPTO 20 mg/ml, concentrate for solution for infusion: Pfizer Limited; 2013 Apl.)
- 要望-3) 独国添付文書 (CAMPTO[®] 20 mg/ml: PFIZER PHARMA GmbH; 2011 Aug.)
- 要望-4) 仏国添付文書 (CAMPTO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (IV): PFIZER HOLDING FRANCE; 2012 Mar.)
- 要望-5) 加国添付文書 (^{Pr}IRINOTECAN irinotecan hydrochloride trihydrate for injection 20 mg/mL: Pfizer Canada Inc.; 2015 Feb.)
- 要望-6) 豪州添付文書 (CAMPTOSAR[®] injection: Pfizer Australia Pty Ltd; 2014 Oct.)
- 要望-7) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer ver.1.2015.
- 要望-8) Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2004;10(3):840-8.
- 要望-9) Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and

intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):132-9.

要望-10) Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(6):1029-34.

要望-11) ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii113-23.

要望-12) Cosetti M, Wexler LH, Calleja E, et al. Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(2):101-5.

要望-13) Karosas AO. Ewing's sarcoma. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(19):1599-605.

要望-14) Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011.p.1760-92.

要望-15) 川井章編集. 肉腫化学療法マスタークラス. 南山堂; 2014.p.198-200.

要望-16) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Treatment. Date of last modified, 9 Nov. 2015.

要望-17) 小児がん診療ガイドライン. 2011; p.329-330.

要望-18) 船越 康智, 鈴木孝二, 細野亜古, 他. 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;47:233.

要望-19) 坂口 大俊, 高橋義行, 土居崎小夜子, 他. 小児難治性固形腫瘍におけるテモゾロミド・イリノテカン併用療法の安全性と有用性の検討. *日本小児血液・がん学会雑誌*. 2012;49(4):549.

〈企業が追加した文献〉

企業-1) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Treatment. Date of last modified, 3 Mar 2016.

企業-2) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bone Cancer. ver.2. 2016.

企業-3) NCCN Drugs &Biologics CompendiumÒ Irinotecan hydrochloride

企業-4) 英国添付文書 (CAMPTO 20 mg/ml, concentrate for solution for infusion: Pfizer Limited; 2016 Feb.)

企業-5) 独国添付文書 (CAMPTO® 20 mg/ml: PFIZER PHARMA GmbH; 2015 Sep.)

企業-6) 仏国添付文書 (CAMPTO 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion (IV): PFIZER HOLDING FRANCE; 2015 June.)

- 企業-7) Blaney S, Berg SL, Pratt C, et al. A phase I study of irinotecan in pediatric patients: a pediatric oncology group study. Clin Cancer Res. 2001;7(1):32-7.
- 企業-8) McGregor LM, Stewart CF, Crews KR, et al. Dose escalation of intravenous irinotecan using oral cefpodoxime: a phase I study in pediatric patients with refractory solid tumors. Pediatr Blood Cancer. 2012;58(3):372-9.
- 企業-9) Raciborska A, Bilska K, Drabko K, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(10):1621-5.
- 企業-10) Yoon JH, Kwon MM, Park HJ, et al. A study of docetaxel and irinotecan in children and young adults with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors. BMC Cancer. 2014;28(14):622.
- 企業-11) Kurucu N, Sari N, Ilhan IE. Irinotecan and temozolamide treatment for relapsed Ewing sarcoma: a single-center experience and review of the literature. Pediatr Hematol Oncol. 2015;32(1):50-9.
- 企業-12) Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, et al. Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. Cancer. 2006;106(3):703-7.
- 企業-13) Furman WL, Navid F, Daw NC, et al. Tyrosine kinase inhibitor enhances the bioavailability of oral irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. J Clin Oncol. 2009;27(27):4599-604.
- 企業-14) Bomgaars LR, Bernstein M, Krailo M, et al. Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007;25(29):4622-7.
- 企業-15) Anderson P, Kopp L, Anderson N, et al. Novel bone cancer drugs: investigational agents and control paradigms for primary bone sarcomas (Ewing's sarcoma and osteosarcoma). Expert Opin Investig Drugs. 2008;17(11):1703-15.
- 企業-16) Wagner L. Camptothecin-based regimens for treatment of ewing sarcoma: past studies and future directions. Sarcoma. 2011;Apr 6:p.1-9.
- 企業-17) 陳基明. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する集学的治療の進歩. 小児がん. 2011;48(3):249-63.
- 企業-18) 陳基明. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する化学療法 of 進歩. 小児がん. 2009;46(3):296-306.
- 企業-19) Verrill MW, Judson IR, Harmer CL, et al. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in adults: are they different from Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in children? J Clin Oncol. 1997;15(7):2611-21.
- 企業-20) Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 10th ed. Lippincott

Williams & Wilkins; 2014.p.1299, 1311.

企業-21) 川井章編集. 肉腫化学療法マスタークラス. 南山堂; 2015.p.198–201.

企業-22) Makimoto A, Mugishima H, Taga T, et al. An investigator-initiated registration-directed phase I/II clinical trial of irinotecan hydrochloride for refractory pediatric solid tumors. J Clin Oncol. 2010;28(15 suppl):#9547.

企業-23) Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, et al. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24(2):94-100.

企業-24) 山田健志、浜田俊介、杉浦英志. 治療抵抗性再発肉腫症例に対する CDDP+CPT-11併用化学療法. 日本癌治療学会誌 2011;46(2):561.

企業-25) 前田紗耶架、梅田雄嗣、甲原貴子, 他. 難治性固形腫瘍に対する topotecan, irinotecanの使用経験. 日本小児科学会雑誌. 2014;118(2):313

企業-26) 岩崎史記、飯島弘之、溝部吉高, 他. 単一センターにおけるトポイソメラーゼ1阻害剤を含む化学療法施行例の検討. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2014;51(4):325.

企業-27) Kimura T, Kashiwase S, Makimoto A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors. Int J Clin Pharmacol Ther. 2010;48(5):327-34.