

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書
 イリノテカン塩酸塩水和物
 小児悪性固形腫瘍

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	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	
要望者名	日本小児がん学会、日本小児血液学会（現 日本小児血液・がん学会）、日本臨床腫瘍学会	
要望内容	効能・効果	難治性小児悪性固形腫瘍
	用法・用量	単剤、または他剤※との併用療法 (1) 40mg/m ² をday1、2、3 およびday8、9、10 に点滴静注、21 日毎 (2) 20mg/m ² をday1～5 およびday8～12 に点滴静注、21 日毎 (3) 50mg/m ² をday1～5 に点滴静注、21 日毎 ※ビンクリスチン 1.5mg/m ² /日day1 またはday1、8、15。テモゾロミド 100mg/m ² /日day1～5
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	該当なし
備考	要望用法・用量のうち、(1) の用法・用量、並びに難治性小児悪性固形腫瘍に対するテモゾロミドの使用に関する要望については、平成 24 年 3 月 23 日に開催された医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）において、医療上の有用性の評価が「エ」に該当すると判断されたことから、検討会議は (1) の用法・用量、並びにテモゾロミドとの併用を除いた要望内容に対する検討を行った。	

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

検討会議は、小児における悪性固形腫瘍は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

欧米等 6 カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績等から、欧米等において標準的療法に位置付けられており、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。したがって、検討会議は「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と考えられる」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 ¹⁾																																								
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> 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。 																																							
用法・用量	<p>1. 結腸・直腸癌における併用レジメン 1 及び 2</p> <p>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。</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 1：併用投与の投与レジメン及び用量調節^a</p> <table border="1"> <tr> <td rowspan="3">レジメン 1 急速静注 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)</td> <td>本薬</td> <td colspan="3">125mg/m²を 90 分以上かけて点滴静注（第 1、8、15、22 日）</td> </tr> <tr> <td>LV</td> <td colspan="3">20mg/m²を急速静注（第 1、8、15、22 日）</td> </tr> <tr> <td>5-FU</td> <td colspan="3">500mg/m²を急速静注（第 1、8、15、22 日）</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td colspan="3">開始用量及び変更後の用量 (mg/m²)</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <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>本薬</td> <td>125</td> <td>100</td> <td>75</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LV</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td></td> <td>5-FU</td> <td>500</td> <td>400</td> <td>300</td> </tr> </table>		レジメン 1 急速静注 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	125mg/m ² を 90 分以上かけて点滴静注（第 1、8、15、22 日）			LV	20mg/m ² を急速静注（第 1、8、15、22 日）			5-FU	500mg/m ² 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 ²)					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 1 急速静注 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	125mg/m ² を 90 分以上かけて点滴静注（第 1、8、15、22 日）																																						
	LV	20mg/m ² を急速静注（第 1、8、15、22 日）																																						
	5-FU	500mg/m ² 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 ²)																																						
		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	本薬	180mg/m ² を 90 分以上かけて点滴静注（第 1、15、29 日）																																					
		LV	200mg/m ² を 2 時間以上かけて点滴静注（第 1、2、15、16、29、30 日）																																					

(次サイクルは第 43 日目に開始)	5-FU 急速静注	400mg/m ² を急速静注 (第 1、2、15、16、29、30 日)		
	5-FU 点滴静注 ^b	600mg/m ² を 22 時間以上かけて点滴静注 (第 1、2、15、16、29、30 日)		
		開始用量及び変更後の用量 (mg/m ²)		
		開始用量	1 段階減量	2 段階減量
	本薬 LV 5-FU 急速静注 5-FU 点滴静注 ^b	180 200 400 600	150 200 320 480	120 200 240 360

^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。

^b 急速静注後に、点滴静注を行う。

用量調節

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。

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

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/mm³以上に回復し、血小板数が 100,000/mm³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。

毒性 NCI CTC Grade ^a (数値)	治療サイクル中	その後の治療サイクルの開始時点 ^b
毒性なし	用量維持	用量維持
好中球減少症		
1 (1,500~1,999/mm ³)	用量維持	用量維持
2 (1,000~1,499/mm ³)	1 段階減量	用量維持
3 (500~999/mm 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 (500/mm ³ 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	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 (投与前と比べて排便 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
その他の非血液学的毒性 ^c		
1	用量維持	用量維持
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	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

	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。
--	---------------------------------	---------------------------------

^a National Cancer Institute 共通毒性規準 (version 1.0)

^b 前回のサイクルで使用した開始用量と比較する

^c 脱毛症、食欲不振、無力症を除く

2. 結腸・直腸癌における単独投与レジメン 1 及び 2

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。

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 3：本薬単独投与レジメン及び用量調節

レジメン 1 (週 1 回投与) ^a	125mg/m ² 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 ^c (mg/m ²)		
	開始用量	1 段階減量	2 段階減量
	125	100	75
レジメン 2 (3 週間に 1 回投与) ^b	350mg/m ² を 90 分以上かけて点滴静注 (3 週間に 1 回) ^c		
	開始用量及び変更後の用量 ^c (mg/m ²)		
	開始用量	1 段階減量	2 段階減量
	350	300	250

^a 以降の用量は、個々の患者の忍容性に応じて、25～50mg/m²ずつ、最大 150mg/m²まで又は最小 50mg/m²まで調節してもよい。

^b 以降の用量は、個々の患者の忍容性に応じて 50mg/m²ずつ、最小 200mg/m²まで調節してもよい。

^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。

用量調節

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。

表 4：単独投与に関して推奨される用量調節^a

顆粒球数が 1,500/mm ³ 以上に回復し、血小板数が 100,000/mm ³ 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。			
毒性 NCI Grade ^b (数値)	治療サイクル中	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こと ^a 。	
	週 1 回	週 1 回	3 週間毎に 1 回
毒性なし	用量維持	150mg/m ² の最高用量まで 25mg/m ² 増量	用量維持
好中球減少症 1 (1,500～1,999/mm ³) 2 (1,000～1,499/mm ³) 3 (500～999/mm ³)	用量維持 25mg/m ² 減量 Grade 2 以下に回復するまで投与を中	用量維持 用量維持 25mg/m ² 減量	用量維持 用量維持 50mg/m ² 減量

4 (500/mm ³ 未満)	止し、次いで 25mg/m ² 減量 Grade 2 以下に回復するまで投与を中止し、次いで 50mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量	50mg/m ² 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 ² 減量	50mg/m ² 減量	50mg/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、血小板減少症、及び貧血に関する用量調節も NCI 共通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 ² 減量	用量維持	用量維持
3 (投与前と比べて排便 7~9 回/日増加)	Grade 2 以下に回復するまで投与を中止し、次いで 25mg/m ² 減量	25mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量
4 (投与前と比べて排便 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 ² 減量	50mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量
その他の非血液学的毒性 ^c			
1	用量維持	用量維持	用量維持
2	25mg/m ² 減量	25mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量
3	Grade 2 以下に回復するまで投与を中止し、次いで 25mg/m ² 減量	25mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量
4	Grade 2 以下に回復するまで投与を中止し、次いで 50mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量
^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			

3. UGT1A1 活性低下患者への投与量

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)。

4. 前投薬

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-HT³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

5. 点滴溶液の調製

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。

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。望ましくは米国薬局方 (USP) 5%

	<p>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（ラミナ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>
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>小児悪性固形腫瘍の効能・効果については、承認されていない（2012 年 8 月 29 日現在）</p> <p>なお、2001 年 1 月 22 日に、米国食品医薬品局（以下、「米国FDA」）は、米国で本薬を販売している Pfizer 社に対して「Pediatric Written Request Letter」を發出しており²⁾、当該文書に対応して、2003 年 12 月 22 日に独占販売期間延長等に係る申請がなされている。当該申請で提出された小児悪性固形腫瘍患者を対象とした 6 つの臨床試験成績に基づく薬物動態並びに安全性に関する情報の添付文書への追加の可否等が審査された結果、</p>

	<p>2004年3月10日に独占販売期間延長が承認されるとともに、2004年6月24日に提出された臨床試験成績を追加する添付文書の改訂が行われている（「4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について」の項参照）。²⁾</p>
<p>備考</p>	<p>「USE IN SPECIAL POPULATIONS (Pediatric Use)」の項に以下の内容が記載されている。</p> <p>小児患者に対する本薬の有効性は確立していない。2つの非盲検単群試験の結果を評価した。難治性小児固形腫瘍患者170例を対象とした第II相試験では、50mg/m²を3週間毎に5日間連日点滴静注した。Grade 3~4の好中球減少症が54例(31.8%)で認められ、このうち15例(8.8%)では発熱を併発していた。Grade 3~4の下痢が35例(20.6%)で認められた。この有害事象プロファイルは成人で認められたプロファイルと類似していた。未治療の小児横紋筋肉腫患者21例を対象とした第II相試験では、20mg/m²を第0、1、3、及び4週に5日間連日点滴静注した。この単独投与後に、集学的治療を実施した。疾患進行(28.6%)及び早期死亡(14%)が高率に認められたため、本薬単独投与への登録を中止した。当該試験で認められた有害事象プロファイルは成人で認められたプロファイルとは異なっていた。Grade 3又は4の有害事象のうち臨床的に重要な事象は6例(28.6%)に認められた脱水で、このうち5例(23.8%)では重度の低カリウム血症、3例(14.3%)では低ナトリウム血症を伴っていた。またGrade 3~4の感染症が5例(23.8%)で報告された(上記の有害事象については、全治療期間で因果関係に関わらず集計した)。</p> <p>本薬及び活性代謝物であるSN-38の薬物動態パラメータは、投与量50mg/m²(60分点滴静注、n=48)及び125mg/m²(90分点滴静注、n=6)の小児固形腫瘍を対象とした2試験で測定した。本薬のクリアランス(平均±標準偏差)は、投与量50mg/m²で17.3±6.7L/h/m²、125mg/m²で16.2±4.6L/h/m²であり、成人と同等であった。投与量で補正したSN-38のAUCは成人と小児間で同等であった。小児への連日投与(3週間毎に1日1回5日間連日投与又は3週間毎に1日1回5日連日を2週間連続投与)で本薬及びSN-38はわずかな蓄積が確認された。</p>
<p>2) 英国³⁾</p>	
<p>効能・効果</p>	<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"> ・ 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) ・ 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、

	<p>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>
<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 350mg/m²であり、30～90 分かけて静脈内投与し、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・用量で検討された。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本薬及び 5-FU/FA、2 週 1 回投与 <p>本薬の推奨用量は 180mg/m²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。</p> <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 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</p>

	<p>量すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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]) ・ 血液毒性以外 (Grade 3~4) <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/m²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"> ・ 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/m²である。 ・ 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/m²である。 ・ 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。 <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： 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>
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>小児悪性固形腫瘍の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕（2012年8月29日現在）</p>
備考	<p>添付文書に小児に関する記載なし</p>
<p>3) 独国⁴⁾</p>	
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"> ・ 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 ・ 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>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350mg/m²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） 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"> ・ 本薬及び5-FU/FA、2週1回投与 <p>本薬の推奨用量は180mg/m²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</p>

	<p>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"> ・ 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]) ・ 血液毒性以外 (Grade 3~4) <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/m² 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</p>
--	--

	<p>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"> ・ 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/m²である。 ・ 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/m²である。 ・ 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。 <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>
承認年月（または独国における開発の有無）	小児悪性固形腫瘍の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕（2012年8月29日現在）
備考	添付文書に小児に関する記載なし
4) 仏国 ⁵⁾	
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"> ・ 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 ・ 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 <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>

<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） 本薬の推奨用量は 350mg/m²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） 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"> ・ 本薬及び 5-FU/FA : 2 週 1 回投与 <p>本薬の推奨用量は 180mg/m²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。</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"> ・ 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] ・ 血液毒性以外 (Grade 3～4) <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</p>
--------------	--

	<p>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/m²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> <p>1. 単独投与</p> <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"> ・ 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/m²である。 ・ 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/m²である。 ・ 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。 <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>
承認年月（または仏国における開発の有無）	小児悪性固形腫瘍の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕（2012 年 8 月 29 日現在）

備考	添付文書に小児に関する記載なし
5) 加国 ⁶⁾	
<p>効能・効果</p>	<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：</p> <p>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応じて、特定の推奨用量が適用可能である。</p> <p><u>小児：</u></p> <p><u>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。</u></p>
<p>用法・用量</p>	<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"> ・ 肝転移がない場合に血清ビリルビン値が 35μmol/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。 ・ ECOG Performance Status 3 又は 4。 <p>治療前及び治療中に推奨される臨床検査項目は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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。 <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"> ・ 70 歳以上の患者。 ・ 以前に骨盤／腹部放射線療法を受けたことがある患者。 ・ ECOG Performance Status (PS) が 2 の患者。 ・ ビリルビン値が中等度に上昇している患者 (17~35μmol/L)。 ・ Gilbert 症候群のある患者。 <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"> ・ 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。 ・ 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。

- ・ 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、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、腹部痙痛、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。
- ・ 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。
- ・ 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。

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られた患者には、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。

[推奨用量及び用量調節]

1. 併用投与－投与スケジュール

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。

表 5 : 併用投与の投与スケジュール及び用量調節^a

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 ² 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 ² を急速静注し（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 ² を急速静注し（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 ²)		
		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 ² を点滴静注し（第 1、15、29 日）、その後 1 週間休薬。		
	LV 点滴静注	2 週間毎に 1 回、第 1、2 日に 2 時間で 200mg/m ² 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 ^b	2 週間毎に 1 回、第 1、2 日に 400mg/m ² 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 ² 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 ²)		
		開始用量	1 段階減量	2 段階減量
	本薬	180	150	120

LV 点滴静注	200	200	200
5-FU 急速静注	400	320	240
5-FU 点滴静注 ^b	600	480	360

^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。

^b 急速静注後に、点滴静注を行う。

2. 併用投与－用量調節

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。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。

表6：本薬/5-FU/LV 併用投与において推奨される用量調節

患者は、次回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 $1.5 \times 10^9/L$ 以上に回復し、血小板数が $100 \times 10^9/L$ 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。		
毒性 NCI CTC Grade ^a (数値)	治療サイクル中	その後の治療サイクルの開始時点 ^b
毒性なし	用量維持	用量維持
好中球減少症		
1 ($1,500 \sim 1,999/mm^3$)	用量維持	用量維持
2 ($1,000 \sim 1,499/mm^3$)	1段階減量	用量維持
3 ($500 \sim 999/mm^3$)	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 ($500/mm^3$ 未滿)	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 (投与前に比べて排便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 (投与前に比べて排便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 (投与前に比べて排便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
その他の非血液学的毒性 ^c		
1	用量維持	用量維持
2	投与を中止し、Grade 1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、Grade 2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、Grade 2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
^a National Cancer Institute 共通毒性規準 ^b 前回のサイクルで使用した開始用量と比較する。 ^c 脱毛症、食欲不振、無力症を除く。		

3. 単独投与ー投与スケジュール

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。

表 7：本薬の単独投与レジメン及び用量調節

週 1 回投与 ^a	週 1 回、125mg/m ² を 90 分以上かけて点滴静注し（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 ² ）		
	開始用量 125	1 段階減量 100	2 段階減量 75
3 週間毎に 1 回投与 ^b	3 週間毎に週 1 回、90 分以上かけて 350mg/m ² を点滴静注する ^c 。		
	開始用量及び変更後の用量（mg/m ² ）		
	開始用量 350	1 段階減量 300	2 段階減量 250

^a以降の用量は、個々の患者の忍容性に依りて、25～50mg/m²ずつ、最大 150mg/m²まで又は最小 50mg/m²まで調節してもよい。

^b以降の用量は、個々の患者の忍容性に依りて、50mg/m²ずつ、最小 200mg/m²まで調節してもよい。

^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。

4. 単独投与ー用量調節

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、350mg/m²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 300mg/m²である。

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^a

患者は、次回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 1.5×10 ⁹ /L 以上に回復し、血小板数が 100×10 ⁹ /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。			
毒性 NCI Grade ^b (数値)	治療サイクル中	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こと ^a 。	
	週 1 回	週 1 回	3 週間毎に 1 回
毒性なし	用量維持	最大 150mg/m ² まで 25mg/m ² ずつ増量	用量維持
好中球減少症			
1 (1,500～1,999/mm ³)	用量維持	用量維持	用量維持
2 (1,000～1,499/mm ³)	25mg/m ² 減量	用量維持	用量維持
3 (500～999/mm ³)	投与を中止し、Grade 2 以下まで回復した時点で 25mg/m ² 減量	25mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量
4 (500/mm ³ 未満)	投与を中止し、Grade 2 以下まで回復した時点で 50mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量	50mg/m ² 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)	投与を中止し、回復した場合は 50mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量	50mg/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、血小板減少症、及び貧血に関する用量調節も 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 (投与前に比べて排便 2~3 回/日増加)	用量維持	用量維持	用量維持
2 (投与前に比べて排便 4~6 回/日増加)	25mg/m ² 減量	毒性が Grade 2 の場合のみ、用量維持	用量維持
3 (投与前に比べて排便 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 25mg/m ² 減量	毒性が Grade 3 の場合のみ、25mg/m ² 減量	50mg/m ² 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 ² 減量	50mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量
その他の非血液学的毒性 ^c			
Grade 1	用量維持	用量維持	用量維持
Grade 2	25mg/m ² 減量	25mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量
Grade 3	投与を中止し、Grade 2 以下まで回復した時点で 25mg/m ² 減量	25mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量
Grade 4	投与を中止し、Grade 2 以下まで回復した時点で 50mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量	50mg/m ² 減量
^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			
^c 脱毛症、食欲不振、無力症を除く。			

[管理方法]

非経口投与製剤：

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°C で 24 時間以内、もしくは 15~30°C で 6 時間以内とすること。

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。

承認年月（または加国における開発の有無）	小児悪性固形腫瘍の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕（2012年8月29日現在）																																																																				
備考	「WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に、以下の記載がなされている。 小児に対するイリノテカンの安全性及び有効性は確立していない。																																																																				
6) 豪州 ⁷⁾																																																																					
効能・効果	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。 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。																																																																				
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られた患者には、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^a</p> <table border="1" data-bbox="405 1249 1267 2031"> <tr> <td data-bbox="405 1249 544 1644" rowspan="4">レジメン 1 6週サイクル 第43日目に再開</td> <td data-bbox="544 1249 683 1317">本薬</td> <td colspan="3" data-bbox="683 1249 1267 1317">125mg/m²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 data-bbox="544 1317 683 1384">LV</td> <td colspan="3" data-bbox="683 1317 1267 1384">20mg/m²を急速静注（第1、8、15、22日）、その後2週間休薬。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1384 683 1451">5-FU</td> <td colspan="3" data-bbox="683 1384 1267 1451">500mg/m²を急速静注（第1、8、15、22日）、その後2週間休薬。</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="683 1451 1267 1485" style="text-align: center;">開始用量及び変更後の用量^b</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td data-bbox="683 1485 890 1552">開始用量 (mg/m²)</td> <td data-bbox="890 1485 1075 1552">1段階減量 (mg/m²)</td> <td data-bbox="1075 1485 1267 1552">2段階減量 (mg/m²)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">本薬</td> <td data-bbox="683 1552 890 1585">125</td> <td data-bbox="890 1552 1075 1585">100</td> <td data-bbox="1075 1552 1267 1585">75</td> </tr> <tr> <td colspan="2">LV</td> <td data-bbox="683 1585 890 1619">20</td> <td data-bbox="890 1585 1075 1619">20</td> <td data-bbox="1075 1585 1267 1619">20</td> </tr> <tr> <td colspan="2">5-FU</td> <td data-bbox="683 1619 890 1644">500</td> <td data-bbox="890 1619 1075 1644">400</td> <td data-bbox="1075 1619 1267 1644">300</td> </tr> <tr> <td data-bbox="405 1644 544 1912" rowspan="4">レジメン 2 6週サイクル 第43日目に再開</td> <td data-bbox="544 1644 683 1711">本薬</td> <td colspan="3" data-bbox="683 1644 1267 1711">180mg/m²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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1711 683 1778">LV</td> <td colspan="3" data-bbox="683 1711 1267 1778">200mg/m²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。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1778 683 1845">5-FU 急速静注</td> <td colspan="3" data-bbox="683 1778 1267 1845">400mg/m²を急速静注（第1、2、15、16、29、30日）、その後1週間休薬。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1845 683 1912">5-FU 点滴静注^c</td> <td colspan="3" data-bbox="683 1845 1267 1912">600mg/m²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。</td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="683 1912 1267 1946" style="text-align: center;">開始用量及び変更後の用量^b</td> </tr> <tr> <td colspan="2"></td> <td data-bbox="683 1946 890 2013">開始用量 (mg/m²)</td> <td data-bbox="890 1946 1075 2013">1段階減量 (mg/m²)</td> <td data-bbox="1075 1946 1267 2013">2段階減量 (mg/m²)</td> </tr> <tr> <td colspan="2">本薬</td> <td data-bbox="683 2013 890 2031">180</td> <td data-bbox="890 2013 1075 2031">150</td> <td data-bbox="1075 2013 1267 2031">120</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 ² 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 ² を急速静注（第1、8、15、22日）、その後2週間休薬。			5-FU	500mg/m ² 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 ^b						開始用量 (mg/m ²)	1段階減量 (mg/m ²)	2段階減量 (mg/m ²)	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 ² 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 ² 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 ² 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 ^c	600mg/m ² 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 ^b						開始用量 (mg/m ²)	1段階減量 (mg/m ²)	2段階減量 (mg/m ²)	本薬		180	150	120
レジメン 1 6週サイクル 第43日目に再開	本薬		125mg/m ² 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 ² を急速静注（第1、8、15、22日）、その後2週間休薬。																																																																		
	5-FU		500mg/m ² 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 ^b																																																																				
		開始用量 (mg/m ²)	1段階減量 (mg/m ²)	2段階減量 (mg/m ²)																																																																	
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 ² 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 ² 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 ² 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 ^c	600mg/m ² 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 ^b																																																																					
		開始用量 (mg/m ²)	1段階減量 (mg/m ²)	2段階減量 (mg/m ²)																																																																	
本薬		180	150	120																																																																	

LV	200	200	200
5-FU 急速 静注	400	320	240
5-FU 点滴 静注 ^c	600	480	360

^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。

^b表10を参照。

^c急速静注後に点滴静注を行う。

2. 併用投与—用量調節

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 $1.5 \times 10^9/L$ 以上に回復し、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 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。

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

毒性 NCI CTC Grade ^a	治療サイクル中	その後の治療 サイクル開始 時点 ^b
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	回復するまで休薬し、回復後は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もNCI共通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
その他の非血液毒性 ^c			
1		用量維持	用量維持
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	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

^aNCI CTC (version 2.0) に基づく有害事象の重症度 (<http://ctep.info.nih.gov/CTC3/default.htm> を参照)

^b前回のサイクルで使用した開始用量との比較する

^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

3. 単独投与－推奨用量

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。

表 11 : 本薬単独投与レジメン及び用量調節

週 1 回投与方法 ^a 6 週サイクル 第 43 日目に再開	125mg/m ² 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	1 段階減量	2 段階減量
	125	100	75
3 週 1 回投与方法 ^b	350mg/m ² を 90 分以上かけて点滴静注 (3 週間に 1 回)		
	開始用量及び変更後の用量 ^c (mg/m ²)		
	開始用量	1 段階減量	2 段階減量
	350	300	250

^a以降の用量は、個々の患者の忍容性に応じて、25～50mg/m²ずつ、最大 150mg/m²まで又は最小 50mg/m²まで用量調節することができる。

^b以降の用量は、個々の患者の忍容性に応じて、50mg/m²ずつ減量して、最小 200mg/m²まで用量調節することができる。

^c表 13 を参照。

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 (17～34μmol/L)。

肝障害を有する患者 (単独投与) :

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。

表 12 : 肝障害を有する患者に対する開始用量－単剤投与

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 ²
単剤 週 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 3 週 1 回投与	1.5-3.0×IULN	-	200
	3.0×IULN 超	-	非推奨 ^a

^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。

4. 単剤投与－用量調節

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。

毒性が NCI Grade 1 以下に回復し、顆粒球数 $1.5 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 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。

表 13 : 単剤投与に関して推奨される用量調節

毒性 NCI ^a Grade	治療サイクル中	その後の治療サイクル開始時点	
	週 1 回投与	週 1 回投与	3 週 1 回投与
毒性なし	用量維持	1 段階増量して 最大 150mg/m ²	用量維持
好中球減少症	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 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	用量維持 用量維持 1 段階減量 2 段階減量	用量維持 用量維持 1 段階減量 1 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、血小板減少症、及び貧血に関する用量調節も NCI 共通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
	2	1段階減量	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
	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
	その他の非血液毒性			
	1	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
	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
	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
	<p>^aNCI CTC (version 2.0) に基づく有害事象の重症度 (http://ctep.info.nih.gov/CTC3/default.htm を参照)</p> <p>[調製及び投与上の注意]</p> <p>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。</p> <p>[点滴溶液の調製]</p> <p>本薬は単回使用とし、残液は廃棄すること。</p> <p>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0.12~2.8mg/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>			
承認年月(または豪州に)	小児悪性固形腫瘍の効能・効果については、承認されていない〔開発計画なし〕(2012年8月29日現在)			

おける開発の有無)	
備考	「PRECAUTIONS」の項に、以下の記載がなされている。 小児に対するイリノテカンの安全性及び有効性は確立していない。

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft Tissue Sarcoma. Version 2, 2012 ⁸⁾ ② National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment ⁹⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① 横紋筋肉腫 ② 未治療高リスク又は再発横紋筋肉腫
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	①及び②本薬単独、本薬とビンクリスチンとの併用 本薬単独： 本薬 20mg/m ² を day1～5 に点滴静注、2週連続後1週休薬 3週間毎投与 ^{10)~12)} 本薬とビンクリスチンの併用： 本薬 20mg/m ² を day1～5 に点滴静注、2週連続後1週休薬又は 50mg/m ² を day1～5 に点滴静注、2週休薬 ビンクリスチン 1.5mg/m ² を day1 に投与、2週連続後1週休薬 3週間毎投与 ^{10),13)}
ガイドラインの根拠論文	<ul style="list-style-type: none"> • Pappo AS, <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2007; 25: 362-9.¹⁰⁾ • Cosseti M, <i>et al.</i> J Pediatr Hematol Oncol. 2002; 24: 101-5.¹¹⁾ • Furman WL, <i>et al.</i> J Clin Oncol. 1999; 17: 1815-24.¹²⁾ • Mascarenhas L, <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2010; 28: 4658-63.¹³⁾
備考	
2) 英国	
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	
3) 独国	
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	
4) 仏国	
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	
5) 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	
6) 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	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はないが、2001年1月22日に米国FDAから発出された「Pediatric Written Request Letter」に対応して、2003年12月22日に独占販売期間延長等に係る申請がPfizer社よりなされている。

「Pediatric Written Request Letter」では、再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者、並びに未治療の転移を有する横紋筋肉腫患者を対象とした試験成績等を2003年12月31日までに提出することが求められ、2003年12月申請時には、小児悪性固形腫瘍患者を対象とした下記の臨床試験成績が提出された。

提出された臨床試験成績が審査された結果、2004年3月10日に独占販売期間延長が承認されるとともに、2004年6月24日に提出された臨床試験成績の概要(安全性及び薬物動態)を追加する添付文書の改訂が行われている。²⁾

試験名	本薬の用法・用量	症例	概要
-----	----------	----	----

		数	
H6957 試験 (中間解析)	週 1 回投与 4 週間連続、2 週間休薬 (1 サイクル 6 週間)	16 例	最大耐用量 (Maximum Tolerance Dose、以下、「MTD」) は 125mg/m ² であった。
P9871 試験	5 日間連日投与 (1 サイクル 3 週間)	9 例	登録の遅延により、試験が早期に終了された。
POG9571 試験	5 日間連日投与 (1 サイクル 3 週間)	33 例	MTD はそれぞれ、以下のとおりであった。 前治療歴の多い患者 : 39mg/m ² 前治療歴の少ない患者 : 50mg/m ² 6 歳以上の患者 : 30mg/m ²
St Jude 試験	5 日間連日投与 2 週間連続、1 週間休薬 (1 サイクル 3 週間)	22 例	開始用量である 20mg/m ² /day を投与された 9 例中 4 例で用量制限毒性 (Dose Limiting Toxicity、以下、「DLT」) が認められた。
P9761 試験 (中間解析)	50mg/m ² /day 5 日間連日投与 (1 サイクル 3 週間)	170 例	再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者を対象として実施された。 奏効 (CR+PR) 率は 5% であり、毒性は忍容可能であった。 なお、横紋筋肉腫患者における奏効率は 16% (3/19 例) であった。
D9802 試験	20mg/m ² /day 5 日間連日投与 2 週間連続、1 週間休薬 (1 サイクル 3 週間) 注) 5 週目に完全寛解 (以下、「CR」) 又は部分寛解 (以下、「PR」) が得られた場合は、VAC レジメン (ピンクリスチン、アクチノマイシン D、シクロホスファミド) に加えて本薬投与を継続、得られなかった場合は、VAC レジメンのみを投与することとされた。	21 例	未治療の横紋筋肉腫患者を対象として実施された。 奏効 (CR+PR) 率は 43% (9/21 例) であったが、進行 (以下、「PD」) が 29%、死亡が 14% に発現したため、DSMB (データ安全性モニタリング委員会) の勧告を受け、本薬単独投与の症例登録が中止された。 なお、死亡した 3 例はいずれも PD による死亡であった。

当該申請において、添付文書に「本薬の小児に対する有効性は確立していない」旨を追記することが、Pfizer 社より提案され、米国 FDA は了承している。

また、米国 FDA は、提出された試験成績について、未知の有害事象は発現していないこと等を確認した上で、当該申請を以て、Written Request の全ての内容に対応されたものと判断している。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における臨床試験等>

- 1) Zsiros J, *et al.* Efficacy of irinotecan single drug treatment in children with refractory or recurrent hepatoblastoma – A phase II trial of the childhood liver tumour strategy group (SIOPEL). *Eur J Cancer.* 2012; Jul 24 Epub ahead of print ¹⁴⁾

再発又は難治性の肝芽腫患者 24 例（年齢中央値 : 38.5 カ月、範囲 : 1 歳 5 カ月 ~ 17 歳 10 カ月）を対象に、本薬単独投与の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

本薬の用法・用量は、1 サイクルを 3 週間とし、20mg/m²/day の 5 日間連日静脈内投与を 2 週間連続し、1 週間休薬することと設定された。少なくとも 2 サイクル、PD 又は外科的完全切除まで最大 4 サイクルまで投与することとされた。

有効性について、評価可能であった 23 例において、奏効 (CR+PR) 率は 26% (PR 6 例) であった。また、8 例が完全に腫瘍切除 (肝移植が実施された 1 例を含む) 可能であった。なお、早期進行例 (定義 : 2 サイクル実施前に PD となった症例、以下、「EPD」) は 4 例であり、当初設定した 30 例のうち奏効 (CR+PR) 4 例以上で、かつ EPD 16 例未満を達成することが登録期間中に明らかとなったことから、予定組入れ患者が 30 例に達する前に試験を中止した。

安全性について、Grade 3 又は 4 の有害事象が 9 例に認められ、その内訳は下痢 5 例、発熱性好中球減少症又は感染症 4 例、貧血、腹痛、嘔吐及び脱水各 1 例であった。

2) Mascarenhas L, *et al.* Randomized phase II window trial of two schedules of irinotecan with vincristine in patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4658-63.¹³⁾

初回再発又は進行性の unfavorable risk (初発時の組織診断が蜂巣型、初発時 stage1 臨床病期 group I 胎児型で遠隔転移での再発、又は初発時 stage2、3、4 で臨床病期 II、III、IV の胎児型) の横紋筋肉腫患者 92 例 (年齢 : 21 歳未満) を対象に、本薬とビンクリスチンの併用投与が含まれる 2 レジメンの有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

本薬の用法・用量は、ビンクリスチンとの併用で、他の抗悪性腫瘍剤と交代で下表のとおり投与することとされた。なお、1A 群には 45 例、1B 群には 47 例が割付けられた。

	レジメン 1A	レジメン 1B
本薬	20mg/m ² /day を 5 日間連日 第 1、2、4、5、13、14、25、26、34、 35、46、47、49、50 週目に静脈内投 与	50mg/m ² /day を 5 日間連日 第 1、4、13、25、34、46、49 週目に 静脈内投与
ビンクリスチン	1.5mg/m ² を第 1、2、4、5、13、14、25、26、34、35、46、47、49、50 週目に 静脈内投与	
ドキソルビシン	75mg/m ² を第 7、16、28、37、40 週目に静脈内投与	
シクロホスファミド	1.2g/m ² を第 7、16、28、37、40 週目に静脈内投与	
エトポシド	100mg/m ² /day を 5 日間連日 第 10、19、22、28、31、37 週目に静脈内投与	
イホスファミド	1.8g/m ² /day を 5 日間連日 第 10、19、22、28、31、37 週目に静脈内投与	

有効性について、評価可能であった 89 例 (1A 群 42 例、1B 群 47 例) における奏効率は 1A 群では 26% (CR 5 例、PR 6 例)、1B 群では 36% (PR 17 例) であった。

推定 1 年無増悪生存率 [95%信頼区間 (以下、「CI」)] (%) 及び全生存率 [95%CI] (%) は、1A 群でそれぞれ 37 [23, 51] 及び 55 [39, 68]、1B 群で 38 [25, 52] 及び 60 [44, 72]

であった。

投与開始から 6 週間までの安全性について、Grade 3 以上の有害事象の発現率はレジメン 1A 及び 1B でそれぞれ、50% 及び 66% であった。また、重要な有害事象の発現率はレジメン 1A 及び 1B でそれぞれ下痢 22% 及び 13%、貧血 39% 及び 28%、赤血球輸血の必要性あり 31% 及び 21%、好中球減少症 16% 及び 34%、発熱性好中球減少症 4% 及び 13% であり、両レジメンの 2% で Grade 3 以上の血小板減少症が認められた。なお、未知の毒性及び死亡は認められなかった。

3) Bomgaars LR, *et al.* Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4622-7.¹⁵⁾

再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者 171 例（年齢中央値：9 歳、範囲：1～23 歳、神経芽腫 18 例、横紋筋肉腫 19 例、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（以下、「ESFT」）/ 原始神経外胚葉性腫瘍 18 例、骨肉腫 10 例、その他 40 例（線維形成性小円形細胞腫瘍 2 例、肝芽腫 8 例、肝細胞癌 3 例、滑膜肉腫 3 例、他の肉腫 5 例、鼻咽頭癌 2 例、胚細胞腫瘍 1 例、その他 4 例、ウィルムス腫瘍 12 例）、髄芽腫/原始神経外胚葉性腫瘍 27 例、脳幹部神経膠腫 9 例、上衣腫 10 例、その他の中枢神経系腫瘍 20 例（横紋筋肉腫様 3 例、星細胞腫 8 例、神経膠腫 4 例、胚細胞腫 2 例、松果体芽腫 2 例、神経膠芽腫 1 例））を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

本薬の用法・用量は、50mg/m²/day の 5 日間連日静脈内投与を 3 週間毎に繰り返すこととされた。

有効性について、評価可能であった 161 例において、主要評価項目である奏効（CR+PR）率は 5% であり、癌腫別の内訳は、CR は肝芽腫 1/8 例、PR は髄芽腫/原始神経外胚葉性腫瘍 4/25 例、横紋筋肉腫 1/18 例、神経芽腫 1/18 例、その他の中枢神経系腫瘍 1/18 例（胚細胞腫瘍）であった。

安全性について、2% 以上に認められた Grade 2 以上の副作用は、好中球減少症 22.9%、下痢 15.8%、白血球減少症 15.7%、嘔吐 7.2%、貧血 6.4%、リンパ球減少症 5.2%、ALT 増加 4.2%、悪心 3.1%、血小板減少症及び脱水各 2.4%、好中球減少を伴わない感染症及び AST 増加各 2.1% であった。なお、Grade 4 の好中球減少症は 5.6%、Grade 3 又は 4 の血小板減少症は 1.1%、Grade 3 又は 4 の下痢は 6.9% に認められた。

注) 当該試験の中間解析結果は、米国の独占販売期間延長等に係る申請資料として提出されている。

4) Pappo AS, *et al.* Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 362-9.¹⁰⁾

初発の遠隔転移を有する横紋筋肉腫又は未分化型肉腫患者 111 例（年齢：0～26 歳）を

対象として、標準的治療である VAC レジメン（ビンクリスチン、アクチノマイシン D、シクロホスファミド）に、本薬単独又は本薬及びビンクリスチン併用を上乗せ投与した際の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

用法・用量について、本薬群は 20mg/m²/day の 5 日間連日静脈内投与を 2 週間連続し、1 週間休薬することと設定された。本薬及びビンクリスチン群は、本薬に加えて、1 日目にビンクリスチン 1.5mg/m² の静脈内投与を 2 週間連続し、1 週間休薬することと設定された。第 5 週目に腫瘍評価が実施され、CR+PR が得られた患者では、第 6 週以降 41 週まで VAC レジメンに加え、ビンクリスチン 1.5mg/m² の静脈内投与、及び本薬 20mg/m²/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た（第 9、10、26、27、32、33、38、39 週目に投与）。CR+PR が得られなかった患者では、第 6 週以降 41 週まで VAC レジメンのみが実施された。また、第 15～22 週目に、放射線治療が実施された。なお、第 5 週目までの本薬単独又は本薬及びビンクリスチン併用投与について、登録基準を満たさない、又は投与を拒否した患者は VAC レジメンのみが実施された。

有効性について、本薬単独群における奏効（CR+PR）率は 42%（8/19 例、PR 8 例）であったが、PD が 6/19 例（32%）に認められたため、本薬群の症例登録が中止された。本薬及びビンクリスチン群における奏効率は 70%（35/50 例、CR 1 例、PR 34 例）であり、PD は 4/50 例（8%）に認められた。VAC レジメンのみにおける奏効率は 64%（27/42 例、CR 2 例、PR 25 例）であり、PD は 2/42 例（5%）に認められた。

第 5 週目終了時までにおける Grade 3 以上の主な有害事象は、本薬群では、低カリウム血症 26%、脱水、好中球減少を伴わない感染症、赤血球輸血及び嘔吐各 21%、腹痛、出血、血小板輸血及び低ナトリウム血症各 10%、下痢、中枢神経系出血、高尿酸血症、及び臨床的又は微生物学的に確認された感染症各 5% であり、本薬及びビンクリスチン群では、赤血球輸血 28%、脱水 24%、腹痛及び下痢各 22%、好中球減少症 16%、貧血 14%、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症、腸炎及び白血球減少症各 12%、低カリウム血症、好中球減少を伴わない感染症及び臨床的又は微生物学的に確認された感染症各 10%、嘔吐、ALT 増加及び高血糖各 8%、感覚ニューロパチー 6%、血小板輸血及びリンパ球減少症各 4%、出血 2% であった。

なお、本薬群 4 例、並びに本薬及びビンクリスチン群 10 例について、本薬の薬物動態が検討された結果、本薬の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、両群間に統計学的な有意差はなかった。

	本薬群 (4 例)	本薬及びビンクリスチン群 (10 例)
本薬 ラクトン体	中央値 (範囲)	
AUC (ng/ml・h)	423.3 (247.6-547.6)	275.4 (179.6-590.3)
clearance (L/h/m ²)	36.5 (27.0-45.0)	59.1 (25.5-101.2)
SN-38* ラクトン体		
AUC (ng/ml・h)	14.8 (7.8-42.8)	32.9 (25.2-77.6)
SN-38G** ラクトン体		
AUC (ng/ml・h)	73.1 (39.5-85.5)	46.1 (24.2-234.9)

*SN-38 : 本薬の活性代謝物、**SN-38G : SN-38 のグルクロン酸抱合体

注) 当該試験の単独投与群の解析結果は、米国の独占販売期間延長等に係る申請資料として提出されている。

5) Bisogno G, *et al.* Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2006; 106: 703-7.¹⁶⁾

1~3 レジメンの化学療法歴のある、再発又は難治性の軟部肉腫患者 32 例（年齢中央値：10 歳 6 カ月、範囲：1~18 歳 6 カ月、原始神経外胚葉性腫瘍 14 例、横紋筋肉腫 13 例、線維形成性小円形細胞腫瘍 3 例、明細胞肉腫 1 例、横紋筋肉腫様腫瘍 1 例）を対象として、本薬単独投与の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が実施された。

本薬の用法・用量は、1 サイクル 4 週間とし、20mg/m²/day の 5 日間連日静脈内投与を 2 週間連続し、2 週間休薬することと設定され、2 サイクル以上繰り返すこととされた。

有効性について、評価可能であった 30 例において、奏効（CR+PR）率は 23%（CR 2 例、PR 5 例）で、原始神経外胚葉性腫瘍では 38%（CR 2 例、PR 3 例）、横紋筋肉腫では 16%（PR 2 例）であった。

安全性について、32 例に計 79 サイクルの投与が行われ、58%のサイクルで下痢が発現し、そのうち Grade 3 又は 4 は 9 件であった。また、Grade 3 の貧血及び Grade 4 の血小板減少症が各 3 例に認められ、Grade 3 又は 4 の好中球減少症も認められた。

6) Cosetti M, *et al.* Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002; 24: 101-5.¹¹⁾

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/m²/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。

7) Furman WL, *et al.* Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 1815-24.¹²⁾

再発小児固形癌患者 23 例（年齢中央値：14.2 歳、範囲：2.9~21.3 歳、神経芽腫 5 例、

横紋筋肉腫 4 例、骨肉腫 5 例、脳腫瘍 4 例、末梢性神経上皮腫 2 例、その他 3 例) を対象に、本薬の忍容性等を検討する第 I 相試験が実施された。

本薬の用法・用量は、1 サイクル 3 週間とし、20、24、29mg/m²/day (それぞれ 9 例、12 例、2 例) の 5 日間連日静脈内投与を 2 週間連続し、1 週間休薬することとされ、第 18 週目まで投与を繰り返すこととされた。

安全性について、Grade 3 以上の有害事象として、20mg/m² 投与群 (9 例) では好中球減少症 4 例、下痢 3 例、嘔吐 2 例、悪心 1 例、24mg/m² 投与群 (12 例) では下痢 5 例、好中球減少症 3 例、悪心及び腹痛各 1 例、29mg/m² 投与群 (2 例) では好中球減少症 2 例、下痢 1 例が認められた。DLT は Grade 3 又は 4 の下痢又は腹痛で、24mg/m² 投与群 (12 例) 中 6 例に認められ、MTD は 20mg/m² であった。

有効性について、PR は 5 例 (横紋筋肉腫 3 例、神経芽腫 1 例、喉頭扁平上皮癌 1 例) に認められた。

本薬の投与 1 日目における本薬と SN-38 ラクトン体の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

本薬投与量 (mg/m ²)	本薬 AUC (ng/ml·h)	SN-38 AUC (ng/ml·h)	REC*
	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)	中央値 (範囲)
20 (n=8)	398 (87-1029)	106 (41-421)	0.28 (0.10-1.55)
24 (n=11)	346 (223-571)	80 (26-211)	0.32 (0.08-0.49)
29 (n=2)	822 (707-937)	103 (73-133)	0.10, 0.14 (—)

*REC (Relative extent of conversion) : SN-38 に対するイリノテカンの相対転換率

注) 当該試験の解析結果は、米国の独占販売期間延長等に係る申請資料として提出されている。

8) Ma MK, *et al.* Pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites SN-38 and APC in children with recurrent solid tumors after protracted low-dose irinotecan. Clin Cancer Res. 2000; 6: 813-9.¹⁷⁾

Furman WL, *et al.*により報告された第 I 相試験において¹²⁾、本薬の薬物動態を検討した結果が公表された。本薬の用法・用量は、20、24 又は 29mg/m²/day の 5 日間連日投与を 2 週間連続し、1 週間休薬することとされ、1 サイクル目の第 1、10 日目に採血し、本薬及び代謝物の血中濃度を測定した。

19 例 43 ポイントについて検討したところ、本薬の 1 回投与量 20mg/m² 投与時の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

本薬 20mg/m ² 投与 (17 ポイント)	
AUC (ng/ml·h)	中央値 (範囲)
本薬	309.9 (199.7~514.1)
SN-38	71.1 (14.0~427.9)

APC* 80.1 (24.5~194.3)

*APC (7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino]-carbonyloxycamptothecin) : イリノテカンの酸化代謝産物

注) 当該試験の解析結果は、米国の独占販売期間延長等に係る申請資料として提出されている。

9) Crews KR, *et al.* Altered irinotecan pharmacokinetics in pediatric high-grade glioma patients receiving enzyme-inducing anticonvulsant therapy. *Clin Cancer Res.* 2002;8: 2202-9.¹⁸⁾

神経膠腫患者 31 例 (年齢範囲 : 3~21 歳) を対象に、酵素誘導作用を有する抗痙攣剤 (フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン等) 投与による本薬の薬物動態への影響が検討された。

本薬の用法・用量は、1 サイクルを 3 週間とし、20mg/m²/day の 5 日間連日投与を 2 週間連続し、1 週間休薬することとされた。1 サイクル目の第 1、12 日目に採血し、本薬及び代謝物の血中濃度を測定した結果、本薬単独投与の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

また、安全性について、Grade 3 以上の有害事象としては、好中球減少症、下痢、及び低カリウム血症各 3 例、貧血、悪心・嘔吐及び低ナトリウム血症各 2 例が認められた。

本薬単独投与 (21 例)	
年齢中央値 : 7 歳 2 カ月、範囲 3 歳 3 カ月~21 歳	
本薬	
Lactone AUC (ng/mL·h)	324.0 (205.4~531.6)
Lactone clearance (L/h/m ²)	55.5 (33.4~87.8)
Total AUC (ng/mL·h)	1160.5 (658.2~2077.2)
Total clearance (L/h/m ²)	13.6 (4.9~24.7)
SN-38	
Lactone AUC (ng/mL·h)	28.4 (9.0~119.1)
Total AUC (ng/mL·h)	95.6 (39.1~358.1)
SN-38G	
Lactone AUC (ng/mL·h)	80.8 (42.3~160.9)
Total AUC (ng/mL·h)	164.3 (77.9~356.6)

10) Blaney S, *et al.* A phase I study of irinotecan in pediatric patients: a pediatric oncology group study. *Clin Cancer Res.* 2001; 7: 32-7.¹⁹⁾

難治性の小児悪性固形癌患者 35 例 (年齢中央値 : 9 歳、範囲 : 1~20 歳) を対象に、本薬の忍容性等を検討した第 I 相試験が実施された。

本薬の用法・用量は、1 サイクルを 3 週間とし、30、39、50、65mg/m² を 5 日間連日投与し、2 週間休薬することとされた。

多数レジメンの前治療歴のある患者において、50mg/m² 投与で 2 例の Grade 3 以上の骨髄抑制が認められたことから、MTD は 39mg/m² であった。また、前治療歴の少ない患者 (例えば、2 種類の化学療法、骨髄移植なし、及び脊椎、頭蓋骨、肋骨、又は骨盤に対する放射線治療なし) では、65mg/m² 投与で 2 例の下痢が認められたことから、MTD は

50mg/m²であった。また、Grade 3 以上の非血液毒性として、下痢 4 例、細菌感染 2 例、悪心又は嘔吐、AST 又は ALT 増加、電解質異常及び頭痛各 1 例が認められた。

なお、有効性について、評価可能であった 30 例（神経芽腫 7 例、骨肉腫及び脳幹グリオーマ各 3 例、横紋筋肉腫、ウィルムス腫瘍及び多形膠芽腫各 2 例、ESFT 1 例、その他 10 例）のうち、2 例（神経芽腫 1 例 [30mg/m²]、肝細胞癌 1 例 [65mg/m²]) で PR が認められた。

注) 当該試験の解析結果は、米国の独占販売期間延長等に係る申請資料として提出されている。

<日本における臨床試験等>

本邦では、小児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。これらの報告のうち、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 ESFT 等の小児悪性固形腫瘍に対して、本薬は、「20～220mg/m²/day の 3 日間連日投与を 1 又は 2 週間連続し、その後 1～2 週間休薬する」、又は「20mg/m²/day の 5 日間連日投与を 1 又は 2 週間連続し、その後 1～2 週間休薬する」用法・用量で、単独又は他の抗悪性腫瘍剤（ビンクリスチン等）との併用で概ね用いられていた^{20)~39)}。

このうち、要望内容である 20mg/m²/day の 5 日間連日投与を 1 又は 2 週間連続し、1～2 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 以上の食欲不振、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^{32)~39)}。

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

1) Gupta AA, and Pappo AS. New drugs for the treatment of metastatic or refractory soft tissue sarcomas in children. *Future Oncol.* 2006; 2: 675-85.⁴⁰⁾

小児の進行性軟部肉腫に対する抗悪性腫瘍剤の有効性及び安全性に関する総説。

横紋筋肉腫に対する本薬の投与について、以下の内容が記載されている。

小児腫瘍株の異種移植モデルを用いた非臨床試験では、本薬の抗腫瘍効果は投与スケジュールに依存し、5 日間連日投与を 2 週間連続し、1 週間休薬が最も効果的であった。

本薬単独投与について、前治療歴がある再発小児固形腫瘍患者を対象とした第 I 相試験成績¹²⁾の概要を示した上で、当該試験成績に基づき、Children's Oncology Group（以下、「COG」）により実施された初発の転移性横紋筋肉腫患者 19 例を対象とした第 II 相試験成績の概要が記載されている。

本薬とビンクリスチンの併用については、COG により実施された初発の転移性横紋筋肉腫患者 50 例を対象とした第 II 相試験成績の概要を示した上で、当該試験成績に基づき、

今後実施される初発の横紋筋肉腫患者（中間リスク）を対象とした臨床試験では、本薬とビンクリスチンの併用が組み込まれることが記載されている。

2) Estlin EJ, and Veal GJ. Clinical and cellular pharmacology in relation to solid tumours of childhood. *Cancer Treat Rev.* 2003; 29: 253-73.⁴¹⁾

小児固形腫瘍に対する臨床及び細胞薬理学に関する総説。

再発又は難治性の小児固形腫瘍患者を対象とした第 I 相試験成績¹²⁾が引用されている。

3) Trobaugh-Lotrario AD, and Feusner JH. Relapsed hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59: 813-7.⁴²⁾

再発肝芽腫の治療方針に関する総説。

本薬は再発肝芽腫に対する最も有効な薬剤であり、単独化学療法として 6 つの臨床試験で 41 例に投与され（用法・用量に関する記載なし）、CR が 1 例、PR が 6 例に認められたことが記載されている。また、本薬単独化学療法を評価した臨床試験として、再発又は難治性の小児固形腫瘍患者を対象とした第 II 相試験成績の概要¹⁵⁾が記載されている。

（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) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th edition, 2010; edited by Pizzo PA, Poplack DG. Lippincott Williams & Wilkins⁴³⁾

本薬に関して、以下の内容が記載されている。

① General Principles of Chemotherapy

小児がんの治療に用いられる抗悪性腫瘍剤の表中に本薬が記載されている。

用法・用量としては、 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の 5 日間投与（3 週間毎）又は $125\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$ の 4 週間連日投与（6 週間毎）が記載されており、抗腫瘍効果を示す対象疾患は横紋筋肉腫であること、有害事象として骨髄抑制、下痢、悪心、嘔吐、脱毛、肝機能障害、脱水及びイレウスが記載されている。

本薬は、第 I 相試験及び症例報告において、神経芽腫、肝芽腫、及び一部の脳腫瘍に対する効果が報告されており、第 II 相試験では横紋筋肉腫及び髓芽腫に対してのみ効果が示されている。小児患者に対しては、様々なレジメンで投与されるが、 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の 5 日間静脈内投与が汎用されている。小児の再発横紋筋肉腫患者を対象とした無作為化試験において、1 日 1 回 5 日間投与以上のレジメンでは利益は示されなかったことから、1 日 1 回 5 日間連日投与を 2 週間連続するレジメンはもはや開発されていないと記載されている。

なお、UGT1A1*28 遺伝多型を有する成人では好中球減少症のリスクが高くなることから初回用量の減量が推奨されるが、小児を対象とした臨床試験における検討では遺伝多型と毒性の関係は認められていない。

② Rhabdomyosarcoma

Pappo AS, *et al.*の報告¹⁰⁾において、本薬の単独又はビンクリスチンとの併用投与は、未治療の遠隔転移を有する横紋筋肉腫に対して高い効果を示す薬剤であることが証明された。本薬単独投与では奏効率が42%であったものの、PDが32%に認められた。また、併用投与では奏効率は70%で、PDは8%に認められたのみであった。本薬及びビンクリスチンの併用投与は、高い奏効率が得られ、かつVACレジメンとは毒性プロファイルが重複せず、忍容性の高い併用レジメンであったことから、現在、中間リスクの未治療の横紋筋肉腫患者を対象とした臨床試験が実施中である。

再発又は難治性の横紋筋肉腫に対する治療として、再発又は進行性の横紋筋肉腫患者を対象に実施された臨床試験の中間解析において、本薬の2つのレジメンの奏効率に差異はなかったことから、それ以降に開始された未治療患者を対象とした臨床試験では、1日1回5日間連日投与のレジメンが選択されている。

局所再発患者に対する治療として、イホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド、又はノギテカンや本薬等の前治療を受けてない患者に対しては、これらの薬剤は選択すべき治療レジメンとして強く考慮すべきである。

③ Pediatric Liver Tumors

本薬の単独又はドキソルビシンとの併用投与は、再発肝芽腫に対する治療として、欧米で使用されている。

2) Cancer: Principles and Practice of Oncology, 9th edition, 2011; edited by DeVita VT *et al.* Lippincott Williams & Wilkins⁴⁴⁾

横紋筋肉腫に対する化学療法として、ノギテカン、メルファラン、メトトレキサート、イホスファミド、エトポシド、本薬、及びドキソルビシンは、腫瘍縮小効果が認められるものの、初発の横紋筋肉腫の治療として、これらの薬剤をVACレジメンに追加することによる予後改善は認められていない。

(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) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft Tissue Sarcoma. Version 2, 2012⁸⁾

横紋筋肉腫に対する全身化学療法レジメンとして、本薬単独投与又は本薬とビンクリスチン併用投与が記載されている(いずれもCategory 2A)^{10),13)}。

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

①横紋筋肉腫—Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment⁹⁾

未治療の高リスク群に対する標準的治療は VAC レジメンであり、現時点で VAC レジメンよりも優れた化学療法レジメンはない。

本薬単独投与と比較して、ビンクリスチンとの併用投与では奏効率は高いが、中間解析における生存率は、これまでの結果を上回るものではなかった。

再発横紋筋肉腫の治療において、標準的に使用されているレジメンの 1 つとして、本薬単独投与又は本薬とビンクリスチンの併用投与が記載された上で¹⁰⁾⁻¹³⁾、以下の内容も記載されている。

再発横紋筋肉腫を対象とした無作為化試験の結果、本薬 20mg/m²/day の 5 日間連日投与を 2 週間連続 (レジメン 1A) 又は本薬 50mg/m²/day の 5 日間連日投与 (レジメン 1B) において、投与レジメン間で差異はなかった。再発後の治療開始 1 年時点におけるレジメン 1A での治療奏効維持生存率は 37%、全生存率は 55% であり、レジメン 1B の治療奏効維持生存率は 38%、全生存率は 60% であった。The Soft Tissue Sarcoma Committee of the COG は、今後の研究では、より簡便なレジメン 1B を推奨している¹³⁾ (エビデンスレベル：IiiA)。

<日本におけるガイドライン等>

1) 小児がん診療ガイドライン 2011 年版. 日本小児がん学会 編. 金原出版.⁴⁵⁾

再発肝芽腫に対し、本薬が有効であったとの症例報告がある。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

国内開発なし

(2) 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について

「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したとおり、本邦では要望用法・用量に関する臨床試験成績の報告はないが、症例報告等において、要望用法・用量のうち、「20mg/m²/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・用量に関する臨床使用実態が報告されている。

また、企業見解によると、企業が実施した使用成績調査や自発報告において、小児悪性固形腫瘍に対する本薬の臨床使用実態が確認されている。関連する使用成績調査及び自発報告の概要は以下のとおりである。

株式会社ヤクルト本社及び第一製薬株式会社 (現 第一三共株式会社) が 1995 年 4 月

から 2000 年 1 月にかけて実施した使用成績調査（全例調査）に登録された小児の悪性固形腫瘍患者 31 例のうち、22 例（神経芽腫 20 例、平滑筋肉腫及び未分化神経外胚葉性腫瘍各 1 例）は厚生省（現 厚生労働省）がん研究助成金指定研究班による「進行性神経芽腫ならびにその他の小児固形癌悪性腫瘍に対する塩酸イリノテカンの第 I 相臨床試験」に登録された患者であった。他の 9 例は、神経芽腫及び ESFT 各 2 例、肝芽腫、縦隔腫瘍、卵巣癌、横紋筋肉腫及び非小細胞肺癌各 1 例（年齢：3～14 歳）であった。31 例に対して、本薬は①「20mg/m²/day の 5 日間連日投与を 2 週間連続し、2 週間休薬する」、又は②「20～200mg/m²/day の 3 日間連日投与を 1 又は 2 週間連続し、その後 2 週間以上休薬する（又は間隔不明）」の用法・用量で概ね投与されており、シスプラチン、カルボプラチン及び放射線治療と併用された症例もあった。このうち、要望内容である①の用法・用量で用いられた報告において、副作用として下痢、食欲不振、悪心・嘔吐等の消化器障害、及び骨髄機能抑制が認められた。

また、上記の使用成績調査以降 2012 年 5 月 31 日までに、小児悪性腫瘍に対して本薬が投与された自発報告 17 例における使用理由の内訳は、神経芽腫 12 例、脳幹の悪性新生物 2 例、肝芽腫、未分化神経外胚葉性腫瘍及び胞巣状軟部肉腫各 1 例（年齢：2～12 歳）であり、本薬は①「20mg/m²/day の 5 日間連日投与を 2 週間連続し、1～2 週間休薬する」、又は②「100～180mg/m²/day の 3 日間連日投与」の用法・用量で概ね投与されていた。このうち、要望内容である①の用法・用量で用いられた報告において、重篤な副作用として骨髄機能不全 5 件、骨髄異形成症候群、感染症及び腎障害各 1 件が報告されている。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

小児に好発する悪性固形腫瘍として、神経芽腫、肝芽腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、及び ESFT 等が挙げられるが、いずれも希な疾患である。特に再発又は難治例においては、より症例数が限られており、第 II 相試験においても特定のがん腫に限定せずに小児悪性固形腫瘍全般を対象とした試験もあることから、検討会議は、小児悪性固形腫瘍について検討を行った。

要望内容である小児悪性固形腫瘍に対する「1 日 1 回 20mg/m² の 5 日間連日点滴静注を 2 週間連続し、1 週間休薬する」又は「1 日 1 回 50mg/m² の 5 日間連日点滴静注し、2 週間休薬する」用法・用量における本薬単独投与又はビンクリスチンとの併用投与の有効性について検討された海外臨床試験成績の概略を以下に示した（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

20mg/m²/dayの5日間連日静脈内投与(2週間連続、1~2週間休薬、1サイクル3~4週間)

<本薬単独投与>

- 1) Zsiros J, *et al.*の報告¹⁴⁾では、再発又は難治性の肝芽腫患者 24 例のうち、有効性について評価可能であった 23 例において、奏効 (CR+PR) 率は 26% (PR 6 例) であり、8 例が完全に腫瘍切除 (肝移植が実施された 1 例を含む) が可能であった。なお、EPD は 4 例であった。
- 2) Bisogno G, *et al.*の報告¹⁶⁾では、再発又は難治性の軟部肉腫患者 32 例のうち、有効性について評価可能であった 30 例において、奏効 (CR+PR) 率は 23% (CR 2 例、PR 5 例) で、原始神経外胚葉性腫瘍では 38% (CR 2 例、PR 3 例)、横紋筋肉腫では 16% (PR 2 例) であった。
- 3) Pappo AS, *et al.*の報告¹⁰⁾では、初発の遠隔転移を有する横紋筋肉腫又は未分化型肉腫患者 111 例において、本薬単独群における奏効 (CR+PR) 率は 42% (8/19 例、PR 8 例) であったが、PD が 6/19 例 (32%) に認められたため、本薬単独群の症例登録が中止された。
- 4) Cosetti M, *et al.*の報告¹¹⁾では、本薬 20mg/m²/day の 5 日間連日静脈内投与を 2 週間連続することが 1 サイクルと定義され、平均 2.2 サイクル (範囲 : 1-5 サイクル) が投与された前治療歴のある再発小児固形腫瘍患者 22 例のうち、有効性について評価可能な 19 例において、4 例に客観的奏効 (横紋筋肉腫 : CR 2 例及び PR 1 例、非ホジキンリンパ腫 : PR 1 例) が認められた。

<本薬及びビンクリスチンの併用投与>

- 1) Pappo AS, *et al.*の報告¹⁰⁾では、初発の遠隔転移を有する横紋筋肉腫又は未分化型肉腫患者 111 例において、ビンクリスチン併用群における奏効率は 70% (35/50 例、CR 1 例、PR 34 例) であり、PD は 4/50 例 (8%) に認められた。
- 2) Mascarenhas L, *et al.*の報告¹³⁾では、初回再発又は進行性の unfavorable risk の横紋筋肉腫患者 92 例のうち、有効性について評価可能であった 89 例 (1A 群 42 例、1B 群 47 例) における奏効率は 1A 群では 26% (CR 5 例、PR 6 例) であった。

50mg/m²/dayの5日連日静脈内投与(2週間休薬、1サイクル3週間)

<本薬単独投与>

- 1) Bomgaars LR, *et al.*の報告¹⁵⁾では、再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者 171 例のうち、有効性について評価可能であった 161 例において、主要評価項目である奏効 (CR+PR) 率は 5% であり、その内訳として、CR は肝芽腫 1/8 例、PR は髄芽腫/原始神経外胚葉性腫瘍 4/25 例、横紋筋肉腫 1/18 例、神経芽腫 1/18 例、その他の中枢神経系腫瘍 1/18 例 (胚細胞腫瘍) であった。

<本薬及びビンクリスチンの併用投与>

1) Mascarenhas L, *et al.*の報告¹³⁾では、初回再発又は進行性の unfavorable risk の横紋筋肉腫患者 92 例のうち、有効性について評価可能であった 89 例（1A 群 42 例、1B 群 47 例）における奏効（CR+PR）率は 1B 群では 36%（PR 17 例）であった。

以上より、未治療の横紋筋肉腫患者を対象とした海外臨床試験では、未治療の横紋筋肉腫に対する標準的治療である VAC レジメン実施前の本薬単独投与によって一定の奏効が認められた症例もある。しかしながら、公表文献や米国 FDA の Review Report によると、①PD が 6/19 例（32%）で認められたこと、及び②PD による死亡が 3 例に認められたことにより、本薬単独投与群の症例登録が中止されている。このことから、未治療の横紋筋肉腫患者例に対して、標準的化学療法とされている VAC レジメン施行前に本薬単独投与期間を設定することについて、その有効性は確立していないものと検討会議は判断した。

再発又は難治性の横紋筋肉腫及び肝芽腫等の小児悪性固形腫瘍患者を対象とした臨床試験では、要望された 2 つの用法・用量における単独投与又はビンクリスチンとの併用投与によって、CR を含む奏効例が確認されており、本薬の有効性が示唆されていると考える。

国内において、要望された用法・用量を用いた臨床試験成績は報告されていないものの、症例報告等の公表文献においては、要望された 2 つの用法・用量のうち、「1 日 1 回 20mg/m² の 5 日間連日点滴静注を 2 週間連続し、1~2 週間休薬する」用法・用量で、単独又はビンクリスチンとの併用で用いられ、横紋筋肉腫、肝芽腫、神経芽腫、ESFT 等の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対して奏効例が確認されている。

以上の内容、並びに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、検討会議は、日本人の再発又は難治性の横紋筋肉腫を中心とした小児悪性固形腫瘍に対して、「1 日 1 回 20mg/m² の 5 日間連日点滴静注を 2 週間連続し、1~2 週間休薬する」用法・用量における本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対する「1 日 1 回 20mg/m² の 5 日間連日点滴静注を 2 週間連続し、1~2 週間休薬する」用法・用量における本薬単独投与又はビンクリスチンとの併用投与の安全性について検討された海外臨床試験成績の概略を以下に示した（「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照）。

<本薬単独投与>

- 1) Zsiros J, *et al.*の報告¹⁴⁾では、再発又は難治性の肝芽腫患者 24 例のうち、Grade 3 又は 4 の有害事象が 9 例に認められ、その内訳は下痢 5 例、発熱性好中球減少症又は感染症 4 例、貧血、腹痛、嘔吐及び脱水各 1 例であった。
- 2) Bisogno G, *et al.*の報告¹⁶⁾では、再発又は難治性の軟部肉腫患者 32 例に合計 79 サイクルの治療が行われ、58%のサイクルで下痢が発現し、そのうち Grade 3 又は 4 は 9 件であった。また、Grade 3 の貧血及び Grade 4 の血小板減少症が各 3 例に認められ、Grade 3 又は 4 の好中球減少症も認められた。
- 3) Cosetti M, *et al.*の報告¹¹⁾では、前治療歴のある再発小児固形腫瘍患者 22 例のうち、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。
- 4) Pappo AS, *et al.*の報告¹⁰⁾では、初発の遠隔転移を有する横紋筋肉腫又は未分化型肉腫患者 111 例において、ウインドウ期における Grade 3 以上の主な有害事象は、本薬単独投与群 19 例では、低カリウム血症 26%、脱水、好中球減少を伴わない感染症、赤血球輸血及び嘔吐各 21%、腹痛、出血、血小板輸血及び低ナトリウム血症各 10%、下痢、中枢神経系出血、高尿酸血症及び臨床的又は微生物学的に確認された感染症各 5%であった。
- 5) Furman WL, *et al.*の報告¹²⁾では、再発小児固形癌患者 23 例のうち、Grade 3 以上の有害事象として、20mg/m²投与群 (9 例) では好中球減少症 4 例、下痢 3 例、嘔吐 2 例、悪心 1 例、24mg/m²投与群 (12 例) では下痢 5 例、好中球減少症 3 例、悪心及び腹痛各 1 例、29mg/m²投与群 (2 例) では好中球減少症 2 例、下痢 1 例が認められた。DLT は Grade 3 又は 4 の下痢又は腹痛で、24mg/m²投与群 (12 例) 中 6 例に認められ、MTD は 20mg/m²であった。

<本薬及びビンクリスチンの併用投与>

- 1) Pappo AS, *et al.*の報告¹⁰⁾では、初発の遠隔転移を有する横紋筋肉腫又は未分化型肉腫患者 111 例において、ウインドウ期における Grade 3 以上の主な有害事象は、ビンクリスチン併用群 50 例では、赤血球輸血 28%、脱水 24%、腹痛及び下痢各 22%、好中球減少症 16%、貧血 14%、発熱性好中球減少症、低ナトリウム血症、腸炎及び白血球減少症 12%、低カリウム血症、好中球減少を伴わない感染症及び臨床的又は微生物学的に確認された感染症各 10%、嘔吐、ALT 増加及び高血糖各 8%、感覚ニューロパチー 6%、血小板輸血及びリンパ球減少症各 4%、出血 2%であった。
- 2) Mascarenhas L, *et al.*の報告¹³⁾では、初回再発又は進行性の unfavorable risk の横紋筋肉腫患者 92 例のうち、レジメン 1A (42 例) では、投与開始から 6 週間までにおける Grade 3 以上の有害事象は 50%に認められ、重要な有害事象の発現率はそれぞれ下痢 22%、貧血 39%、赤血球輸血の必要性あり 31%、好中球減少症 16%、発熱性好中球減少症 4%であった。また、2%で Grade 3 以上の血小板減少症が認められた。なお、予期せぬ毒性及び死亡は認められなかった。

以上より、海外臨床試験では主として骨髄抑制、感染症、下痢、腹痛、悪心、嘔吐、脱水及び電解質異常等の有害事象が認められており、認められたいずれの事象についても、国内添付文書にて注意喚起されている事象であった。

本邦において、「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量での臨床試験は実施されていないものの、症例報告等の公表文献や企業が実施した使用成績調査及び自発報告において、単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用で当該用法・用量が用いられている。公表文献等で報告された有害事象の種類については、骨髄異形成症候群を除いて、国内外で大きな差異は認められておらず、いずれも国内添付文書で既に注意喚起がなされている事象であった。

以上より、検討会議は、以下のとおり考える。

海外臨床試験及び国内の臨床使用実態において認められた有害事象のうち、骨髄異形成症候群を除き、いずれの事象についても、国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、発現率や重症度等の安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考える。国内添付文書に未記載である骨髄異形成症候群については、アルキル化剤を含む抗悪性腫瘍剤の前治療歴等による可能性も示唆されたことから、現時点では本薬との関連性は明確ではないと考える。

なお、未治療の横紋筋肉腫患者に対する VAC レジメン施行前に本薬を単独で投与した際に認められた死亡例はいずれも PD によるものと評価されており、本薬との関連性は否定的とされている。

したがって、以上の海外臨床試験成績等の内容を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により患者選択が適切になされ、かつ適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の小児悪性固形腫瘍に対して、単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用において、本薬を「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量は管理可能と考える。

なお、海外臨床試験及び国内の臨床使用実態において、1歳未満の患者及び低出生体重児への使用時の安全性情報は確認できなかったことから、添付文書においては、引き続き、当該患者に対する安全性は確立していない旨の注意喚起を継続して行うことが適切と判断した。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

要望された「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1週間休薬する」又は「1日1回50mg/m²の5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」用法・用量における

本薬単独投与又はビンクリスチンとの併用投与については、国際的な教科書及び診療ガイドラインでは、再発又は難治性の横紋筋肉腫に対する治療選択肢の1つとして推奨されている。また、当該用法・用量で実施された海外臨床試験においては、横紋筋肉腫のみならず、肝芽腫、神経芽腫、ESFT、髄芽腫等、他の癌腫を含む再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍を含めた検討がなされ、CRを含む奏効例が確認され、有効性が示唆されている。

国内では、公表文献において、当該用法・用量のうち、「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量の本薬単独投与又はビンクリスチンとの併用投与により、横紋筋肉腫を含む再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対する奏効例が確認されている。

以上の海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える（「7. (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」の項参照）。

海外臨床試験及び国内の臨床使用実態において認められた有害事象のうち、骨髄異形成症候群を除いて、いずれの事象についても、国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考える。国内添付文書に未記載である骨髄異形成症候群については、他の要因による可能性も示唆されたことから、現時点では本薬との関連性は明確ではないと考える。

したがって、海外臨床試験成績等の内容を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により患者選択が適切になされ、かつ適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者に対して、単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用において、「本薬20mg/m²を5日間連日点滴静注、2週間連続し、1～2週間休薬」で投与する用法・用量は管理可能と考える（「7. (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」の項参照）。

以上より、検討会議は、再発又は難治性の横紋筋肉腫を中心とした小児悪性固形腫瘍に対して「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量における本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断可能と考える。

なお、「1日1回50mg/m²を5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」用法・用量について、国際的な教科書及び診療ガイドラインでは、海外臨床試験では「本薬20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1週間休薬」と同程度の有効性及び安全性が確認されていること、「1日1回50mg/m²を5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」用法・用

量はより簡便であることが記載された上で、2つの用法・用量ともに、小児の再発又は難治性の横紋筋肉腫等に対する治療選択肢の1つとして位置付けられている。一方、本邦では、「1日1回 50mg/m²を5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」用法・用量に関する臨床試験成績や臨床使用実態は確認されなかった。したがって、日本人小児悪性固形腫瘍患者に対する「1日1回 50mg/m²を5日間連日点滴静注し、2週間休薬する」の忍容性等は不明であり、現時点では医学薬学上公知とまでは判断できないと考える。

ただし、国際的な教科書等の記載内容から、現時点では2つの用法・用量の使い分けは明確化されていない状況と考えられることも踏まえ、日本人小児悪性固形腫瘍患者に対する有用性が医学薬学上公知と判断可能とした「1日1回 20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量のみを優先的に開発することで差し支えないと検討会議は考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【効能・効果】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

小児悪性固形腫瘍

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績、国内における臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、再発又は難治性の横紋筋肉腫を中心とした小児悪性固形腫瘍に対する本薬の有用性が医学薬学上公知であると判断したことから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該効能・効果を設定することが適当と判断した。

効能・効果の表記については、厚生労働省に設置された「抗がん剤併用療法に関する検討会」での検討経緯等も踏まえ、これまでに得られている知見を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により使用されるのであれば、前治療の有無等に関する内容や癌腫の詳細は表記せずに「小児悪性固形腫瘍」とすることで差し支えないと判断した。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の設定とすることが適当と検討会議は考える。その妥当性について以下に記す。

【用法・用量】（下線部追記）（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）

イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回20mg/m²を5日間連日点滴静注する。これを1週間毎に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、患者の状態により適宜減量する。

【設定の妥当性について】

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人小児悪性固形腫瘍患者に対する本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

また、海外臨床試験成績及び国内の臨床使用実態において、「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量で発現した有害事象については、概ね国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考える。したがって、海外臨床試験成績等の内容を熟知し、小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により適切な患者選択がなされ、かつ適切に副作用が管理され、必要に応じて休薬等の処置が適切に実施されるのであれば、日本人の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者に対して、単独又は他の抗悪性腫瘍剤との併用における当該用法・用量は管理可能と考える。

以上より、検討会議は、再発又は難治性の横紋筋肉腫を中心とした小児悪性固形腫瘍に対して「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量の有用性は、医学薬学上公知であることから（「7. (3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について」の項参照）、当該用法・用量を設定することが妥当と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

海外臨床試験成績、国内の臨床使用実態、並びに国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容等を踏まえ、日本人小児悪性固形腫瘍患者に対する本薬の有効性は医学薬学上公知と判断可能と考える。

また、安全性について、「1日1回20mg/m²の5日間連日点滴静注を2週間連続し、1～2週間休薬する」用法・用量で発現した有害事象については、概ね国内添付文書で既に注意喚起されている事象であり、既承認の適応と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、管理可能と考える。

したがって、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/20-571s021_Camptosar.cfm
- 3) 英国添付文書
- 4) 独国添付文書
- 5) 仏国添付文書
- 6) 加国添付文書
- 7) 豪州添付文書
- 8) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft Tissue Sarcoma. Version 2, 2012
- 9) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment (Last Modified: 08/17/2012) .
- 10) Pappo AS, *et al.* Two consecutive phase II window trials of irinotecan alone or in combination with vincristine for the treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 362-9.
- 11) Cosetti M, *et al.* Irinotecan for pediatric solid tumors: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002; 24: 101-5.
- 12) Furman WL, *et al.* Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. *J Clin Oncol.* 1999; 17: 1815-24.
- 13) Mascarenhas L, *et al.* Randomized phase II window trial of two schedules of irinotecan with vincristine in patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4658-63.
- 14) Zsiros J, *et al.* Efficacy of irinotecan single drug treatment in children with refractory or recurrent hepatoblastoma – A phase II trial of the childhood liver tumour strategy group

- (SIOPEL). Eur J Cancer. 2012; Jul 24 Epub ahead of print
- 15) Bomgaars LR, *et al.* Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2007; 25: 4622-7.
 - 16) Bisogno G, *et al.* Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. Cancer. 2006; 106: 703-7.
 - 17) Ma MK, *et al.* Pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites SN-38 and APC in children with recurrent solid tumors after protracted low-dose irinotecan. Clin Cancer Res. 2000; 6: 813-9.
 - 18) Crews KR, *et al.* Altered irinotecan pharmacokinetics in pediatric high-grade glioma patients receiving enzyme-inducing anticonvulsant therapy. Clin Cancer Res. 2002; 8: 2202-9.
 - 19) Blaney S, *et al.* A phase I study of irinotecan in pediatric patients: a pediatric oncology group study. Clin Cancer Res. 2001; 7: 32-7.
 - 20) Shitara T, *et al.* Irinotecan for children with relapsed solid tumors. Pediatr Hematol Oncol. 2006; 23: 103-10.
 - 21) Mugishima H, *et al.* Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. J Pediatr Hematol Oncol. 2002; 24: 94-100.
 - 22) 廣田貴久 他. 進行神経芽腫に対する Irinotecan Hydrochloride (CPT-11) の Phase I 研究. 癌と化学療法. 2001; 28: 2049-54.
 - 23) Makimoto A, *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.
 - 24) 高橋義行, 他. マスクリーニングで発見され無治療経過観察 5 年後に再増大、骨転移をきたした神経芽腫. 小児外科. 2008; 40: 1021-6.
 - 25) 井上雅美, 他. 2 回の自家末梢血幹細胞移植後も寛解を得られず、QOL 重視の方針で長期間観察しえた神経芽腫の 1 例. 小児がん. 2005; 42: 874-7.
 - 26) 設楽利二, 他. イリノテカンを含む多剤併用療法により完全緩解を維持している再発性神経芽腫の 1 例. 小児がん. 2003; 40: 586-91.
 - 27) 中村誠, 他. 早期再発にもかかわらず長期に生存している未分化神経外胚葉性腫瘍 (PNET) の 1 例. 小児がん. 2011; 48: 12-6.
 - 28) 内坂直樹, 他. 塩酸イリノテカンの単剤投与で長期寛解を維持している難治性横紋筋肉腫の 1 例. 日本小児血液学会・日本小児がん学会学術集会・日本小児がん看護研究会・血友病看護研究会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号. 2008; 50: 391.
 - 29) 越野もえ子, 他. 難治性横紋筋肉腫への Irinotecan, Nogitecan の使用経験. 日本小児血液学会雑誌. 2006; 20: 407.

- 30) 梁尚弘, 他. 骨再発ユーイング肉腫症例に対する CPT-11 療法の経験. 日本小児科学会雑誌. 2004; 108: 222
- 31) Ijichi O, *et al.* Response of heavily treated and relapsed hepatoblastoma in the transplanted liver to single-agent therapy with irinotecan. *Pediatr Transplant.* 2006; 10: 635-8.
- 32) 東真弓, 他. 神経芽腫難治例に対するイリノテカンを中心とした治療経験. 小児がん. 2005; 42: 102-7.
- 33) Osone S, *et al.* Low-dose protracted irinotecan as a palliative chemotherapy for advanced neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30: 853-6.
- 34) 櫛木大祐, 他. Irinotecan 長期単剤投与を行った再発再燃進行神経芽腫の 3 例. 小児がん. 2005. 42: 868-73.
- 35) 三井佳奈子, 他. 難治性の先天性多発横紋筋肉腫に対する irinotecan, vincristine 併用療法の有用性について. 日本小児血液学会・日本小児がん学会・日本小児がん看護学会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号. 2009; 51: 368.
- 36) 新井真人, 他. 肝芽腫に対する肝移植後のイリノテカン (CPT-11) の安全性についての検討. 日本小児血液学会雑誌. 2004; 18: 406.
- 37) 船越康智, 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 日本小児血液学会・日本小児がん学会・日本小児がん看護学会・財団法人がんの子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号. 2010; 52: 233.
- 38) 富澤大輔, 他. 難治性小児固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの使用経験. 小児がん. 2003; 40: 450.
- 39) 細野亜古, 他. protracted CPT-11 の使用経験 毒性と有効性の評価. 小児がん. 2003; 39: 446.
- 40) Gupta AA, and Pappo AS. New drugs for the treatment of metastatic or refractory soft tissue sarcomas in children. *Future Oncol.* 2006; 2: 675-85.
- 41) Estlin EJ, and Veal GJ. Clinical and cellular pharmacology in relation to solid tumours of childhood. *Cancer Treat Rev.* 2003; 29: 253-73.
- 42) Trobaugh-Lotrario AD, and Feusner JH. Relapsed hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59: 813-7.
- 43) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition, 2010; edited by Pizzo PA, Poplack DG. Lippincott Williams & Wilkins
- 44) Cancer: Principles and Practice of Oncology, 9th edition, 2011; edited by DeVita VT *et al.* Lippincott Williams & Wilkins
- 45) 小児がん診療ガイドライン. 2011 年版. 日本小児がん学会 編. 金原出版.