

資料 4 - 6

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（案）
ノギテカン塩酸塩
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：ノギテカン塩酸塩	
	販売名：ハイカムチン注射用 1.1mg	
	会社名：日本化薬株式会社	
要望者名	日本小児がん学会、日本小児血液学会（現 特定非営利活動法人 日本小児血液・がん学会）、特定非営利活動法人 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	難治性小児悪性固形腫瘍については、シクロホスファミド（以下「CPA」）などとの2剤併用療法の一剤として1日1回0.6～0.75mg/m ² を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者状態により適宜減量する。
	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	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、「欧米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を踏まえると、ノギテカン塩酸塩（以下、「本薬」）の単独投与も含めて検討すべきと考える」との指摘がなされていることを踏まえ、本薬の単独投与についての検討内容も併せて記載する。	

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。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	<p>1.適応と用法</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回又はそれ以降の化学療法が無効となった転移性卵巣癌 ・初回化学療法が無効となった小細胞肺癌の感受性例 <p>承認申請時に提出された臨床試験では、感受性例とは化学療法が有効であったが、化学療法後 60 日以降（第Ⅲ相試験）又は 90 日以降（第Ⅱ相試験）に進行を認めた症例と定義されていた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ StageIVB、再発、若しくは残存が認められ、かつ手術又は放射線治療による根治的治療が困難な子宮頸癌（シスプラチン併用投与）
用法・用量	<p>2.用法・用量</p> <p>本薬の初回投与開始前、患者の投与前好中球数は 1,500/mm³超、血小板数は 100,000/mm³超でなければならない。</p> <p>2.1. 卵巣癌及び小細胞肺癌</p> <p>推奨用量：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬の推奨投与量は 1.5mg/m²であり、21 日間の治療コースの day 1 から 1 日 1 回、連続 5 日間、30 分間以上かけて点滴静注する。 ・腫瘍の進行がない場合でも、腫瘍の反応が遅延して発現する場合があるので、4 コース以上の治療を推奨する。卵巣癌に対する 3 試験における効果発現までの期間（中央値）の範囲は 9～12 週間、小細胞肺癌に対する 4 試験における効果発現までの期間（中央値）の範囲は 5～7 週間であった。 <p>投与量変更のガイドライン：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療コースにおいて重度の好中球数減少（500/mm³未満）が発現した場合には、次コースより投与量を 0.25mg/m²減量し 1.25mg/m²とする。

	<ul style="list-style-type: none"> ・別の選択肢として、重度の好中球数減少が発現した場合には、減量せずに次コースの day 6（本薬の投与終了から 24 時間後）より G-CSF を投与することもできる。 ・血小板数が $25,000/\text{mm}^3$ 以下の場合には、次コースより投与量を $0.25\text{mg}/\text{m}^2$ 減量し $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ とする。 <p>2.2. 子宮頸癌</p> <p>推奨用量：</p> <p>本薬の推奨投与量は $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ であり、21 日間の治療コースの day 1、2、3 に 1 日 1 回、30 分間以上かけて点滴静注する。シスプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$ は day 1 に本薬投与終了後から点滴静注する。これを 21 日間隔に繰り返す (21 日/コース)。</p> <p>投与量変更のガイドライン：</p> <p>本薬/シスプラチン併用の場合、次コースの用量調節については各薬剤で設定されている。シスプラチンの投与方法、補液の指針及び血液毒性発現時の投与量調節については添付文書参照すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重度の発熱性好中球減少症 ($1,000/\text{mm}^3$ 未満であり、体温が 38°C 又は 100.4°F) が発現した場合、次コースの本薬の投与量は、$0.6\text{mg}/\text{m}^2$ に減量する。 ・別の選択肢として、重度の発熱性好中球数減少が発現した場合は、減量せずに次コースの day 4（本薬投与終了から 24 時間後）から G-CSF を投与することもできる。 ・G-CSF 投与にもかかわらず発熱性好中球減少症が発現した場合は、次コースの投与量は $0.45\text{mg}/\text{m}^2$ に減量する。 ・血小板数が $25,000/\text{mm}^3$ 以下の場合には、$0.6\text{mg}/\text{m}^2$ に減量する。 <p>2.3. 特殊な患者集団における投与量の調節：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害患者： <ul style="list-style-type: none"> 軽度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス：$40\sim 60\text{mL}/\text{min}$）の治療に際し、本薬の投与量を調節する必要はない。中等度の腎機能障害患者（クレアチンクリアランス：$20\sim 39\text{mL}/\text{min}$）では、投与量を $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ に減量することを推奨する。重度の腎機能障害患者についてはデータが不十分で、推奨投与量を示すことはできない。 <p>子宮頸癌の治療における本薬とシスプラチンの併用は、血清クレアチニンが $1.5\text{mg}/\text{dL}$ 以下の患者のみに用いるべきである。臨床試験では、血清クレアチニンが $1.5\text{mg}/\text{dL}$ より高い場合にはシスプラチンの投与は中</p>
--	---

	<p>止された。子宮頸癌患者においてシスプラチンの投与中止後に本薬単独投与を継続した場合の有用性に関する十分なデータは得られていない。</p>
承認年月（または米国における開発の有無）	<p>小児悪性固形腫瘍に関する効能・効果は、承認されていない〔開発を行っていない〕（2012年5月7日現在）。</p> <p>なお、2000年5月16日に、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）は、米国で本薬を販売している GlaxoSmithKline 社に対して「Pediatric Written Request」を發出しており、当該文書に対応して、2002年8月30日に独占販売期間延長等に係る申請がFDAになされている。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3つの臨床試験成績を基に、2002年11月20日にPediatric Exclusivityが認められた^{2),3)}。また、小児に関する情報の添付文書への追加の可否が審査された結果、既承認の内容と対象疾患及び用法・用量が異なること等を踏まえて、提出された臨床試験成績のみでは、小児に関する情報を添付文書に追記すべきではないと判断されている（「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）。</p>
備考	<p>「USE IN SPECIFIC POPULATIONS」の項に、以下の記載がなされている。 <u>小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。</u></p>
2) 英国 ⁴⁾	
効能・効果	<p>4.1 適応症</p> <p>本薬単独投与の適応症は次のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回又はそれ以降の治療が無効となった転移性卵巣癌 ・初回治療レジメンでの再治療が不適当な再発小細胞肺癌 <p>本薬/シスプラチン併用投与は、放射線治療後に再発、又は Stage IVB の子宮頸癌に適用される。シスプラチンの前治療歴を有する患者の場合には、治療開始前に併用投与の適切性を評価するために休薬期間を設けること。</p>
用法・用量	<p>4.2 用法・用量と投与方法</p> <p>投与方法</p> <p>本薬の使用は細胞傷害性化学療法 of 専門施設に限定し、化学療法の経験のある医師の管理下で投与すべきである。</p> <p>用時、溶解及び希釈すること。</p> <p>用法・用量</p> <p>シスプラチンと併用する場合には、シスプラチンの添付文書を参照すること。</p> <p>本薬の初回投与開始前は、好中球数 $1.5 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上及びヘモグロビン $9g/dL$ 以上（必要に応じて輸血後）でなければならな</p>

	<p>い。</p> <p>卵巣癌及び小細胞肺癌</p> <p>初回投与量</p> <p>本薬の推奨投与量は $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ (体表面積) /dayであり、5 日間連続で 30 分以上かけて点滴静注し、これを 3 週間間隔に繰り返す。忍容性が認められれば、疾患が進行するまで治療を継続することができる。</p> <p>2 コース目以降の投与量</p> <p>本薬は好中球数 $1 \times 10^9/\text{L}$以上、血小板数 $100 \times 10^9/\text{L}$以上及びヘモグロビン $9\text{g}/\text{dL}$以上 (必要に応じて輸血後) が確認されるまで、再投与してはならない。</p> <p>化学療法に伴う好中球減少症の標準的な管理方法は、本薬を他の薬剤 (例えば G-CSF) と併用投与するか、好中球数を維持するために本薬の投与量を減量するかのいずれかである。</p> <p>7 日間以上の重度の好中球減少症 (好中球数 $0.5 \times 10^9/\text{L}$未満) や発熱又は感染を伴う重度の好中球減少症が発現した患者、又は好中球減少症のために治療を延期した患者において投与量を減量することを選択した場合には、$0.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$減量し投与量を $1.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$にする (必要に応じて、その後 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$まで減量する)。</p> <p>また、血小板数が $25 \times 10^9/\text{L}$未満に減少した場合には同様に投与量を減量する。臨床試験においては、投与量が $1.0\text{mg}/\text{m}^2$に減量され、副作用に対応するため更に投与量の減量が必要となった場合には、本薬の投与は中止された。</p> <p>子宮頸癌</p> <p>初回量</p> <p>本薬の推奨投与量は $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$であり、day 1~3 までは 3 日間連日で 30 分以上かけて点滴静注する。シスプラチンはday 1 の本薬の投与終了後から $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$を点滴静注する。この治療スケジュールは 21 日間隔で 6 コースまで、又は疾患が進行するまで継続する。</p> <p>2 コース目以降の投与量</p> <p>本薬は、好中球数 $1.5 \times 10^9/\text{L}$以上、血小板数 $100 \times 10^9/\text{L}$以上及びヘモグロビン $9\text{g}/\text{dL}$以上 (必要に応じて輸血後) が確認されるまで、再投与してはならない。</p> <p>化学療法に伴う好中球減少症の標準的な管理方法は、本薬を他の薬剤 (例えば G-CSF) と併用投与するか、好中球数を維持するために本薬の投与量</p>
--	--

	<p>を減量するかのいずれかである。</p> <p>7日間以上の重度の好中球減少症（好中球数 $0.5 \times 10^9/L$未満）や発熱又は感染を伴う重度の好中球減少症が発現した患者、又は好中球減少症のために治療を延期した患者において、投与量を減量することを選択した場合には、以降のコースの投与量は20%、すなわち $0.60 \text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$に減量する（必要に応じて、その後 $0.45 \text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$まで減量する）。</p> <p>血小板数が $25 \times 10^9/L$未満の場合も、同様に投与量を減量する。</p> <p>腎機能障害患者における用量</p> <p>単独投与（卵巣癌及び小細胞肺癌）</p> <p>クレアチンクリアランスが $20 \text{mL}/\text{min}$未満の患者に関する十分なデータは得られていない。限られたデータからは中等度の腎機能障害患者では減量すべきであることが示されている。クレアチンクリアランスが $20 \sim 39 \text{mL}/\text{min}$の卵巣癌及び小細胞肺癌患者には $0.75 \text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$の5日間連日投与を推奨する。</p> <p>併用投与（子宮頸癌）</p> <p>子宮頸癌の本薬/シスプラチン併用投与による臨床試験においては、血清クレアチニンが $1.5 \text{mg}/\text{dL}$以下の患者のみを対象とした。本薬/シスプラチン併用投与中に血清クレアチニンが $1.5 \text{mg}/\text{dL}$を超えた場合は、シスプラチンの減量・継続についてシスプラチンの添付文書を参照すること。シスプラチンを中止する場合、子宮頸癌患者に対して本薬単独投与を継続することに関する十分なデータは得られていない。</p>
承認年月（または英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〔開発を行っていない〕（2012年5月7日現在）。
備考	<p>「Posology and method of administration」の項に、以下の記載がなされている。</p> <p><u>小児集団</u></p> <p><u>小児における使用経験は限られており、このため本薬による小児患者の治療は推奨できない。</u></p>
3) 独国 ⁵⁾	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
承認年月（または独国に	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〔開発を行っていない〕（2012年5月7日現在）。

おける開発の有無)	
備考	英国と同じ
4) 仏国 ⁶⁾	
効能・効果	英国と同じ
用法・用量	英国と同じ
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〔開発を行っていない〕 (2012年5月7日現在)。
備考	英国と同じ
5) 加国 ⁷⁾	
効能・効果	<p>成人：本薬は、以下の疾患の治療に適用される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回又はそれ以降の化学療法が無効となった転移性卵巣癌 ・一次化学療法が無効となった薬剤高感受性（一次化学療法の終了から60日以上後に再発と定義）の小細胞肺癌 <p>小児：小児に対する安全性及び有効性は確立されていないため、小児への投与は推奨しない。</p>
用法・用量	<p>投与に関する考慮：</p> <p>初回投与：本薬の初回投与開始前、患者は以下の条件を満たさなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインの絶対好中球数 $1.5 \times 10^9/L$ 以上 ・血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上 ・ヘモグロビン値 $90g/L$ 以上 <p>推奨用量及び用量調節：</p> <p>初回投与：本薬の推奨用量は $1.5mg/m^2$ で、21日間の治療コースのday 1に投与を開始し、1日1回、5日間連日で30分以上かけて点滴静注する。3つの臨床試験における奏効が得られるまでの期間（中央値）の範囲は9～12週間で、4つの小細胞肺癌試験における奏効が得られるまでの期間（中央値）の範囲は5～7週間であったため、本薬の治療は最低4コース実施することを推奨する。</p> <p>その後の投与：絶対好中球数 $1 \times 10^9/L$ 以上、血小板数 $100 \times 10^9/L$ 以上、及びヘモグロビン値 $90g/L$ 以上（必要に応じて輸血後）となるまで、本薬は再投与しないこと。</p> <p>化学療法に伴う好中球減少症の標準的な管理方法は、本薬を他の薬剤（例えば G-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために本薬の投与量</p>

	<p>を減量するかのいずれかである。</p> <p>7日以上持続する重度の好中球減少症（絶対好中球数 $0.5 \times 10^9/L$以下）や発熱又は感染を伴う重度の好中球減少症が発現した患者、又は好中球減少症のため投与を延期した患者に対して投与量の減量を選択する場合、投与量は $0.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$減量して $1.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$とすること（又は必要に応じて次の投与量を $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$に減量する）。</p> <p>患者の血小板数が $25 \times 10^9/L$を下回る場合も投与量を同様に減量すること。本薬による非血液学的事象の予防を目的として、定期的に前治療薬を投与する必要はない。</p> <p>肝機能障害患者： 肝機能障害のある患者（血漿ビリルビンが 1.5 超 $10\text{mg}/\text{dL}$ 未満又は（SI 単位） 25.7 超 $171\mu\text{mol}/\text{L}$ 未満）に対する用量調節の必要はない。</p> <p>腎機能障害患者： 軽度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが $40 \sim 60\text{mL}/\text{min}$又は $0.67 \sim 1\text{mL}/\text{sec}$）に対する用量調節の必要はない。中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが $20 \sim 39\text{mL}/\text{min}$又は $0.33 \sim 0.65\text{mL}/\text{sec}$）に対しては、$0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$に減量することを推奨する。中等度腎機能障害患者（$20 \sim 39\text{mL}/\text{min}$）に対する本薬の投与量に関する情報は、進行癌患者を対象とする臨床試験に基づいている。重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが $20\text{mL}/\text{min}$又は $0.33\text{mL}/\text{sec}$未満）への本薬の投与は推奨しない。</p> <p>小児： <u>小児患者に対する推奨用量を提示するためのデータはほとんど得られていない。</u></p> <p>高齢者： 高齢者では、腎機能に関する用量調整の場合を除き、調節の必要はないと思われる。</p> <p>細胞傷害性薬剤との併用投与： 本薬を他の細胞傷害性薬剤と併用投与する場合は、用量調節が必要になることがある。</p> <p>調製時： 本薬は細胞傷害性抗悪性腫瘍剤である。他の細胞傷害性薬剤と同様に、本薬は垂直層流フードの下で手袋及び防護服を着用して調製すること。本薬の溶液が皮膚に付着した場合には、直ちに石鹼と水で十分に洗い流すこと。また、粘膜に付着した場合には水で十分に洗い流すこと。</p> <p>静脈内投与時の調製：</p>
--	--

	<p>本薬 4mg バイアル 1 本を 4mL の無菌注射用水に溶解させ、最終濃度が 1mg/mL となるよう調製する。</p> <p>溶解液の適量を、投与前に投与用溶液 50～100mL 中で 20～500μg/mL となるよう、0.9%塩化ナトリウム注射溶液又は 5%ブドウ糖注射溶液のいずれかでさらに希釈する。</p> <p>バイアルには防腐剤が含まれないため、調製後は直ちに使用するよう推奨する。調製した注射液を直ちに使用しない場合は、冷蔵庫内で最長 24 時間まで保存が可能である。</p> <p>すべての非経口製剤と同様に、調整後の静注剤は投与前に澄明性、粒子状物質、変色及び漏出の有無について、目視確認を行うこと。</p>
承認年月（または加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〔開発を行っていない〕（2012年5月7日現在）。</p>
備考	<p>「WARNINGS AND PRECAUTIONS」の項に以下の記載がなされている。 <u>小児に対する安全性及び有効性は確立していないため、小児へは適用されない。</u></p> <p>また、「ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY」の項に以下の記載がなされている。</p> <p><u>薬物動態は、12 例の小児患者を対象に、本薬 2.0～7.5mg/m²を 24 時間持続投与で検討した。平均血漿クリアランスは 28.3L/h/m² (18.1～44.2L/h/m²) であり、この値は、本薬を 24 時間持続投与された成人の血漿クリアランス値 36L/h/m²と近似している。</u></p>
6) 豪州 ⁸⁾	
効能・効果	<p>静注用凍結乾燥製剤：</p> <p>本薬単独投与は以下の患者の治療を適応とする。</p> <p>一次化学療法が無効となった小細胞肺癌、初回又はそれ以降の化学療法が無効となった転移性卵巣癌</p> <p>本薬及びシスプラチン併用投与は以下の患者の治療を適応とする。</p> <p>組織診断で StageIVB 期と確定診断された、あるいは再発性又は遺残性で、かつ手術又は放射線療法による根治療法が不適と判断された子宮頸癌</p>
用法・用量	<p>本薬静注用凍結乾燥製剤は調製し、投与前にさらに希釈しなければならない。</p> <p>本薬の初回投与開始前、患者はベースラインの好中球数 1.5\times10⁹/L以上、血小板数 100\times10⁹/L以上及びヘモグロビン値 9g/dL以上（必要に応じて輸血を行った後）でなければならない。</p>

	<p>患者集団：成人及び高齢者：静注用凍結乾燥製剤：</p> <p>卵巣癌及び小細胞肺癌：</p> <p>初回投与：本薬の推奨用量は $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ であり、1 日 1 回 5 日間連日で 30 分以上かけて点滴静注し、各コースは 3 週間間隔で開始する。臨床試験における奏効が得られるまでの期間（中央値）の範囲は卵巣癌で 8～11.7 週間、小細胞肺癌で 6.1 週間であったため、腫瘍の進行が明確に認められない限り、最低 4 コース実施するよう推奨する。</p> <p>その後の投与：</p> <p>本薬は、好中球数 $1 \times 10^9/\text{L}$ 以上、血小板数 $100 \times 10^9/\text{L}$ 以上、及びヘモグロビン値 $9\text{g}/\text{dL}$ 以上（必要に応じて輸血を行った後）が確認されまで再投与しないこと。化学療法に伴う好中球減少症の標準的な管理方法は、本薬を他の薬剤（例えばG-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために本薬の用量を減量するかのいずれかである。</p> <p>7 日以上持続する重度の好中球減少症（好中球数 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 未満）や発熱又は感染を伴う重度の好中球減少症が発現した患者、又は好中球減少症のため投与を延期した患者に対して投与量の減量を選択する場合、投与量は $0.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 減量し $1.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ とすること（又は必要に応じて次の投与量を $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に減量する）。</p> <p>血小板数が $25 \times 10^9/\text{L}$ を下回る場合は、投与量を同様に減量すること。</p> <p>臨床試験では、本薬静注用凍結乾燥製剤の用量を $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 以下に減量する必要がある場合は投与を中止した。</p> <p>静注用粉末：子宮頸癌：</p> <p>初回投与：本薬の推奨用量は $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ で、day 1、2 及び 3 に 1 日 1 回 30 分かけて静注投与する。シスプラチン $50\text{mg}/\text{m}^2$ は day 1 の本薬投与終了後に静注投与する。この投与スケジュールを 21 日間間隔に 6 コース又は疾患進行が認められるまで繰り返す。</p> <p>その後の投与：本薬は、好中球数 $1.5 \times 10^9/\text{L}$ 以上、血小板数 $100 \times 10^9/\text{L}$ 以上、ヘモグロビン値 $9\text{g}/\text{dL}$ 以上（必要に応じて輸血を行った後）になるまで再投与しないこと。化学療法に伴う好中球減少症の標準的な管理方法は、本薬を他の薬剤（例えばG-CSF）と併用投与するか、好中球数を維持するために本薬の用量を減量するかのいずれかである。</p> <p>7 日以上持続する重度の好中球減少症（好中球数 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 未満）や発熱又は感染を伴う重度の好中球減少症が発現した患者、又は好中球減少症のため投与を延期した患者に対して投与量の減量を選択する場合、次コースでは本薬の投与量を 20% 減量し $0.60\text{mg}/\text{m}^2$ とすること（又はその後 $0.45\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ に減量する）。</p>
--	---

	<p>血小板数が $25 \times 10^9/L$ を下回る場合は、投与量を同様に減量すること。</p> <p>特別な患者集団 :</p> <p><u>小児 : 小児におけるデータはほとんど得られていないため、小児への投与は推奨しない。</u></p> <p>高齢者 : 有効性については、65 歳以上の患者と若年成人患者の間に全体的に差は観察されなかった。</p> <p>腎機能障害のある患者への投与 :</p> <p>単独投与 : 静注用凍結乾燥製剤 :</p> <p>クレアチニンクリアランスが 0.66 mL/sec 以上の患者に対して用量調節の必要はない。クレアチニンクリアランスが $0.33 \sim 0.65 \text{ mL/sec}$ の患者に対する推奨用量は $0.75 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ である。クレアチニンクリアランスが 0.33 mL/sec 未満の患者に推奨するために十分なデータは得られていない。中等度腎機能障害患者 ($0.33 \sim 0.65 \text{ mL/sec}$) に対する本薬の投与量に関する情報は、進行癌患者を対象とする臨床試験成績に基づいている。</p> <p>併用投与 :</p> <p>子宮頸癌の治療における本薬及びシスプラチン併用投与は、血清クレアチニンが $132.6 \mu\text{mol/L}$ 以下の患者にのみ開始するよう推奨する。本薬/シスプラチン併用投与中に血清クレアチニンが $132.6 \mu\text{mol/L}$ を超えた場合は、シスプラチンの用量減量/投与継続に関しては添付文書を参照することを推奨する。シスプラチンの投与を中止する場合、子宮頸癌患者に対する本薬単独投与の継続に関するデータはほとんどない。</p> <p>肝機能障害のある患者への投与 :</p> <p>単独投与 : 静注用凍結乾燥製剤 :</p> <p>肝機能障害のある患者 (血清ビリルビンが $25.65 \sim 171 \mu\text{mol/L}$) に対して用量調節の必要はない。肝機能障害のある患者では本薬のクリアランスがわずかに低下するものの、1.5 mg/m^2 を 5 日間連続で 3 週間間隔の投与に忍容性があった。</p> <p>併用投与 :</p> <p>現在、一次化学療法患者に本薬と他の細胞傷害性薬剤との併用投与を推奨するための情報はほとんど得られていない。本薬を他の細胞傷害性薬剤と併用投与する場合は、用量の調節が必要になることがある。</p> <p>使用/取扱い上の指示</p> <p>本薬 4 mg バイアルを、4 mL の滅菌水を用いて溶解する。本薬 1 mg バイアルは、滅菌水 1.1 mL を使用することで 1 mL の溶液をバイアルから吸引することができる。点滴するには、溶解液の適量を投与前に 0.9% 塩化ナト</p>
--	--

	<p>リウム BP 点滴静注液又は 5% グルコース点滴静注液で希釈する。 溶解したバイアル中の薬液は 5～30℃で最長 24 時間まで安定である。希釈した薬液は、30℃以下で最長 24 時間は化学的及び物理的に安定である。凍結乾燥製剤には防腐剤は含有されていない。薬局業務規範に準じて、溶解及び希釈後の製剤は可能な限り早期に使用することが推奨される。直ちに使用しない場合は、24 時間以内であれば 2～8℃で冷蔵する。 抗悪性腫瘍剤に関する適切な取扱い及び廃棄については、通常適用される以下の手順を採用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本薬を溶解する担当者は訓練を受けたものであること。 ・妊娠中は本薬の取扱いに携わらないこと。 ・本薬の溶解作業中は、マスク、ゴーグル、手袋等防護用具を使用すること。 ・本薬投与用の器具又は手袋を含む洗浄用の用具は、高温焼却用の高リスク廃棄物用バッグに入れること。液体を廃棄する場合は大量の水で洗い流してもよい。 ・本薬が、誤って皮膚又は眼に接触した場合は、大量の水を用いて直ちに処置を行うこと。
承認年月（または豪州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〔開発を行っていない〕（2012 年 5 月 7 日現在）。
備考	<p>「Precautions」の項に以下の記載がなされている。 <u>小児におけるデータはほとんど得られていないため、小児への投与は推奨しない。</u></p>

(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	<p>① National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Bone Cancer Version 2, 2012.⁹⁾ ② National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft tissue sarcoma ver.2.2012.¹⁰⁾ ③ National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment. Date of last modified, 7 May 2012.¹¹⁾ ④ National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment Treatment. Date of last modified, 18 May 2012.¹²⁾</p>

	<p>⑤National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Family of Tumors Treatment. Date of last modified, 14 May 2012.¹³⁾</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>①再発又は難治性のユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (以下、「ESFT」) 及び再発又は難治性の骨肉腫 ②横紋筋肉腫 ③神経芽腫 (高リスク、再発又は難治性) ④横紋筋肉腫 (未治療 (中リスク及び高リスク) 並びに再発) ⑤ESFT (再発)</p>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>①本薬 (0.75mg/m²) 及びCPA (250mg/m²) を5日間静脈内投与後、16日間休薬し、3週間間隔投与¹⁴⁾⁻¹⁶⁾ ②本薬 2.0~2.4mg/m²を5日間静脈内投与後、16日間休薬し、3週間間隔投与¹⁷⁾ 又は 本薬 (0.75mg/m²) 及びCPA (250mg/m²) を5日間静脈内投与後、16日間休薬し、3週間間隔投与^{16),18)} ③本薬 2.0mg/m²を5日間静脈内投与後、16日間休薬し、3週間間隔投与¹⁹⁾ 又は 本薬 (0.75mg/m²) 及びCPA (250mg/m²) を5日間静脈内投与後、16日間休薬し、3週間間隔投与^{16),19)} ④本薬 2.0~2.4mg/m²を5日間静脈内投与後、16日間休薬し、3週間間隔投与¹⁷⁾ 又は 本薬 (0.75mg/m²) 及びCPA (250mg/m²) を5日間静脈内投与後、16日間休薬し、3週間間隔投与^{16),18)} 又は 本薬 1.5mg/m²をday 1~5に静脈内投与、ビンクリスチン硫酸塩 (2mg/m²) 及びドキシソルビシン塩酸塩 (45mg/m²) を48時間静脈内持続投与 (エビデンスレベル 3 iii D iv)²⁰⁾ ⑤本薬 (0.75mg/m²) 及びCPA (250mg/m²) を5日間静脈内投与後、16日間休薬し、3週間間隔投与^{15),16)}</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Bernstein ML <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2006; 24: 152-9.¹⁴⁾ • Hunold A <i>et al.</i> Blood Cancer. 2006; 47: 795-800.¹⁵⁾ • Saylor RL 3rd <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2001; 19: 3463-9.¹⁶⁾

	<ul style="list-style-type: none"> • Pappo AS <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2001; 19: 213-9.¹⁷⁾ • Walterhouse DO <i>et al.</i> J Clin Oncol. 2004; 22: 1398-403.¹⁸⁾ • London <i>et al.</i> J Clin Oncol 2010; 28: 3808-15.¹⁹⁾ • Meazza C <i>et al.</i> Med Oncol 2009, 26: 67-72.²⁰⁾
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	ESMOガイドライン ²¹⁾
効能・効果 (または効能・効果 に関連のある記載 箇所)	ESFT (再発)
用法・用量 (または用法・用量 に関連のある記載 箇所)	本薬 (0.75mg/m ²) 及びCPA (250mg/m ²) を 5 日間静脈内投与後、 16 日間休薬し、3 週間間隔投与 ¹⁵⁾
ガイドラインの根拠論文	• Hunold A <i>et al.</i> 5 Pediatr Blood Cancer. 2006; 47: 795-800. ¹⁵⁾
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)	

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、2000年5月16日に米国FDAから発出された「Pediatric Written Request」に対応して、2002年8月30日に独占販売期間延長等に係る申請がGlaxoSmithKline社よりFDAになされている。

「Pediatric Written Request Letter」では、薬物動態の検討を含む用量設定のための第I相試験成績、並びに再発又は難治性の様々な癌腫を対象とした第II相試験又はパイロット試験成績を2002年8月31日までに提出することが求められ、2002年8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、「Pediatric Written Request Letter」の要求を満たしたことから、2002年11月20日にPediatric Exclusivityが認められた^{2),3)}。

なお、既承認の内容と対象疾患及び用法・用量が異なること等を踏まえて、提出された臨床試験成績のみでは、小児に関する情報を添付文書に追記すべきではないと判断されている。

試験名	本薬の用法・用量	症例数	概要
9275L 試験	1日1回5.2mg/m ² まで増量	14例	小児白血病患者を対象とした第I相試験 1日1回5.2mg/m ² まで増量したが、忍容可能であった。
9275 試験	1日1回1.4~2.4mg/m ²	36例	小児固形腫瘍患者を対象とした第I相試験
第II相試験	G-CSF非併用下で1日1回1.4mg/m ² 又はG-CSF併用下で1日1回2mg/m ² の5日間連日投与(1サイクル3週間)	108例	小児固形腫瘍患者を対象とした第II相試験 ESFT、神経芽細胞腫、骨芽細胞腫、横紋筋肉腫については、それぞれ14例以上含まれていた。 全奏効率は8%であった。

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>

<本薬 0.75mg/m²+CPA 250mg/m²併用投与>

1) Arndt CA *et al.* Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: Children's Oncology Group Study D9803. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5182-8.²²⁾

初発の50歳未満の中間リスク群の横紋筋肉腫患者(Stage 2又は3、かつGroup IIIの胎児型、全ての転移のない胞巣型、未分化肉腫、外胚葉性間葉腫)及び10歳未満のStage 4/Group IVの胎児型横紋筋肉腫患者516例を対象に、VACレジメン(264例)とVAC/VTC交替レジメン(252例)の有効性及び安全性を比較する無作為化試験がChildren's Oncology Group(以下、「COG」)により実施された。用法・用量は、下表のとおりであった。

レジメン	薬剤名	用法・用量	投与週
------	-----	-------	-----

			VAC レジメン群	VAC/VTC 交替レジメン群
VAC	ビンクリスチン*1	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与 (最大用量 2mg)	0、3、6、9、12、21、24、27、30、33、36、39 週目	0、6、12、24、30、36 週目
	アクチノマイシン D*2	0.045mg/kg を 1 日目に静脈内投与 (最大用量 2.5mg)		
	CPA*3	2.2g/m ² を 1 日目に静脈内投与		
VTC	ビンクリスチン*1	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与 (最大用量 2mg)	/	3、9、21、27、33、39 週目
	本薬	0.75mg/m ² /dayを 5 日間静脈内投与		
	CPA	250mg/m ² /dayを 5 日間静脈内投与		
VC	ビンクリスチン*1	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与 (最大用量 2mg)	15、18 週目	15、18 週目
	CPA*3	2.2g/m ² を 1 日目に静脈内投与		
V	ビンクリスチン*1	1.5mg/m ² を 1 日目に静脈内投与 (最大用量 2mg)	1、2、4、5、7、8、10、11、19、20、22、23、34、35 週目	1、2、4、5、7、8、10、11、19、20、22、23、34、35 週目

*1 : 1 歳以上 3 歳未満 0.05mg/kg、1 歳未満 0.025mg/kg

*2 : 1 歳未満 0.025mg/kg

*3 : 1 歳以上 3 歳未満 73mg/kg、1 歳未満 36mg/kg

有効性について、無作為化された集団において、主要評価項目である 4 年 Failure-free-survival (以下、「FFS」) 率の推定値は追跡観察期間 (中央値) 4.3 年時点で、VAC 群 73%、VAC/VTC 群 68% であり、VAC レジメンに対する VAC/VTC 群のハザード比 [95%信頼区間、(以下、「CI」)] は 1.19 [0.85, 1.66] (p=0.3) であった。4 年生存率の推定値は、VAC 群及び VAC/VTC 群ともに 79%であった (p=0.9)。

安全性について、Grade 3 又は 4 の主な有害事象は、VAC 群及び VAC/VTC 群の順に、それぞれ発熱性好中球減少症 85% 及び 78%、貧血 55% 及び 58%、感染症 54% 及び 55%、白血球数減少 60% 及び 62%、リンパ球数減少 22% 及び 26%、好中球数減少 63% 及び 65%、血小板数減少 51% 及び 53% であった。17 例 (VAC/VTC 群 6 例、VAC 群 11 例) で二次癌 (造血器悪性腫瘍 7 例、固形腫瘍 10 例) が認められた。二次癌の発現症例のうち 15/17 例に放射線照射歴があり、4 例が照射野に発現した固形腫瘍であった。

2) Hunold A *et al.* Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47: 795-800.¹⁵⁾

再発又は難治性の ESFT 患者 54 例 (年齢中央値 17.4 歳、範囲 3.2~49.5 歳) を対象に実施された本薬及び CPA 併用レジメンの German ET 試験を後方視的に検討した。

用法・用量は、本薬 0.75mg/m²/day 及び CPA 250mg/m²/day 5 日間静脈内投与、21 日間隔で繰り返すこととされた。

有効性について、最初に外科的治療が実施された 5 例を除く 49 例において、初回評価時点での奏効率は、部分寛解 (以下、「PR」) 32.6% (16 例) であった。

安全性について、54 例 (201 コース) 中 20 例 (91 コース) で安全性情報が得られ、骨

髄抑制の認められたコースの割合は 76.9% (70/91 コース)、また Grade 3 又は 4 の感染症は 4.4% (4/91 コース) であった。Grade 3 以上の非血液毒性は認められなかった。1 例が 2 コース後に好中球数減少による真菌性肺炎により死亡した。

3) Walterhouse DO *et al.* Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1398-403.¹⁸⁾

初発の IRS 分類 Stage 4/GroupIV の横紋筋肉腫 (病理組織診断が横紋筋肉腫又は未分化肉腫) 患者 61 例 (年齢中央値 11 歳、範囲 0~19 歳) を対象に、本薬と CPA 併用レジメンの有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が COG によって実施された。

用法・用量は、本薬 0.75mg/m²/day 及び CPA 250mg/m²/day を 5 日間静脈内投与 (以下、「TC」)、21 日間間隔で 2 コース繰り返すこととされた。以後の治療は、投与 6 週目の有効性評価により、完全寛解 (以下、「CR」)、PR 及び客観的改善 (全ての測定可能病変で腫瘍サイズが 25~49% 縮小) が認められた症例は、TC 及びビンクリスチン 1.5mg/m² 静脈内投与 (VTC レジメン) を第 9、26、32 及び 38 週目に、VAC レジメン (ビンクリスチン 1.5mg/m²、アクチノマイシン D 1.5mg/m² 及び CPA 2.2mg/m² を静脈内投与) を第 6、12、29、35、41 週目に実施することとされた。投与第 3 週目の有効性評価が病勢進行 (以下、「PD」) の症例は第 3 週目に TC ではなく VAC レジメンを、第 4 及び 5 週目にビンクリスチン レジメンを投与することとされ、これらの症例及び投与第 6 週目の有効性評価が無反応又は PD の症例は、VTC レジメンは施行せず、第 6、9、12、23、26、29、32、35、38 及び 41 週目に VAC レジメンを実施することとされた。いずれの群も VAC レジメンからアクチノマイシン D を除いた VC レジメンを放射線照射中の第 16 及び 19 週目に、ビンクリスチン 1.5mg/m² を第 7、8、10、11、13、17、18、24、25、27、33 及び 34 週目に静脈内投与することとされた。

有効性について、第 6 週目の評価における奏効率 (CR 及び PR) [95%CI] (%) は 47 [35, 60] (28/60 例) であった (CR 2 例、PR 26 例)。42 例 (70%) が「responder」と評価され、VTC/VAC レジメンが施行された。最終的に 21 例 (34%) が CR となり、3 年無病生存率及び全生存率の推定値 [95%CI] (%) は VTC/VAC レジメン群及び VAC レジメンのみ群の順に、それぞれ 14 [3, 24] 及び 0 [-] (p<0.001)、33 [17, 48] 及び 0 [-] (p=0.001) であった。

安全性について、TC レジメン中に 5% 以上認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は、白血球数減少 52%、好中球数減少 50%、貧血 37%、血小板数減少 22%、感染症 17%、脱毛及び悪心 7% であった。主な Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は、VTC/VAC レジメン及び VAC レジメンのみ群の順に、白血球数減少 93% 及び 93%、好中球数減少 85% 及び 88%、血小板数減少 93% 及び 91%、貧血 93% 及び 91%、感染症 60% 及び 60% であった。2 例が VAC レジメン後の好中球数減少に伴う敗血症により死亡した。

4) Saylor RL 3rd *et al.* Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: A Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3463-9.¹⁶⁾

再発又は難治性の悪性固形腫瘍患者 83 例（年齢中央値 13.8 歳、範囲 1～21 歳、骨肉腫 18 例、ESFT 17 例、横紋筋肉腫 15 例、神経芽腫 13 例、ウイルス腫瘍 4 例、肝細胞癌 3 例、小細胞癌、軟部肉腫及び滑膜肉腫各 2 例、副腎皮質癌、胎児性癌、類表皮癌、鼻咽頭癌、非セミノーマ性精巣腫瘍、横紋筋肉腫様腫瘍及びセルトリライディヒ細胞腫瘍各 1 例）を対象に、本薬と CPA の併用投与の有効性及び安全性を検討する第 II 相試験が Pediatric Oncology Group（以下、「POG」）によって実施された。

用法・用量は、本薬 0.75mg/m²/day 及び CPA 250mg/m²/day を 5 日間静脈内投与し、これを 1 コースとして、21 日間間隔で繰り返すこととされた。

有効性について、CR は ESFT で 2/17 例（12%）、PR は横紋筋肉腫 10/15 例（67%）、神経芽腫 6/13 例（46%）、ESFT 4/17 例（24%）、骨肉腫 2/18 例（11%）、セルトリライディヒ細胞腫瘍 1/1 例で認められた。

安全性について、実施された計 307 コース中 Grade 3 又は 4 の有害事象が発現したコースの割合は、好中球数減少 53%、血小板数減少 44%、貧血 27% 及び感染症 11% であった。その他 Grade 3 以上の非血液毒性は、悪心・嘔吐及び血尿各 2 コース、直腸周囲粘膜炎及びトランスアミナーゼ上昇各 1 コースであった。

5) Saylor RL 3rd *et al.* Phase I study of topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 945-52.²³⁾

再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者 33 例（年齢中央値 10 歳、範囲 1～20 歳、骨肉腫及び神経芽腫各 7 例、横紋筋肉腫及び ESFT/原始神経外胚葉性腫瘍（PNET）各 5 例、ウイルス腫瘍 2 例、悪性線維組織球症、円形細胞腫瘍、肺芽腫、悪性神経鞘腫、胞巣型軟部肉腫、肝芽腫及び原発不明各 1 例）を対象に、本薬と CPA との併用時の本薬の最大耐用量（以下、「MTD」）を検討する第 I 相試験が POG によって実施された。

用法・用量は、本薬 0.6 又は 0.75mg/m²/day 及び CPA 250mg/m²/day を 5 日間静脈内投与することとされ、病勢安定（以下、「SD」）以上の患者では投与継続は可能とされた（中央値 2 コース、範囲 1～14 コース）。

安全性について、初回コースにおける本薬の用量制限毒性（以下、「DLT」）は好中球数減少であり、0.75mg/m²/day では 3/5 例、0.6mg/m²/day では 2/6 例に認められた。以降の検討では、好中球数が 5,000/μL 以上に回復するまでフィルグラスチム（遺伝子組換え）5μg/kg/day の皮下投与を併用することとされ、DLT として好中球減少症は認められず、用量が 0.75mg/m²/day に増量された。本薬 0.75mg/m²/day にフィルグラスチム（遺伝子組換え）を併用したコホートでは、強力な前治療歴のある患者 2/8 例、強力な前治療歴のない（前治療化学療法が 2 レジメン以下かつ骨髄移植又は広範な放射線照射が未実施）患者 1/6 例に好中球減少症が DLT として認められた。2 コース以上施行された患者の計 154 コース

におけるGrade 3以上の血液学的毒性の発現状況は下表のとおりであった。Grade 3以上の非血液毒性は認められなかった。

本薬の用量 (mg/m ²)	コース数	Grade 3又は4の 貧血 例数 (%)	Grade 3又は4の 好中球減少症 例数 (%)	7日以上持続する Grade 4の好 中球減少症 例数 (%)	Grade 3又は4の 血小板減少症 例数 (%)
0.6	25	7 (28)	21 (84)	4 (16)	7 (28)
0.6+G-CSF	44	13 (29)	33 (75)	0	34 (77)
0.75	21	2 (10)	19 (90)	8 (38)	3 (14)
0.75+G-CSF*1	55	38 (69)	47 (85)	6 (11)	53 (96)
0.75+G-CSF*2	9	1 (11)	9 (100)	1 (11)	8 (89)

*1：前治療歴が2レジメン未満

*2：前治療歴が2レジメン以上

有効性について、CRは神経芽腫及びウィルムス腫瘍1例、PRは神経芽腫、横紋筋肉腫、骨肉腫及びウィルムス腫瘍各1例に認められた。

本試験の結果、CPA 250mg/m²/day 5日間投与と併用するときの本薬の推奨用量は0.75mg/m²/day 5日間投与とされ、好中球数減少期間を短縮する目的でフィルグラスチム（遺伝子組換え）を投与することが推奨された。

<本薬 0.75mg/m²+CPA 250mg/m²併用投与及び本薬単独投与>

1) London WB *et al.* Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: A Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3808-15.¹⁹⁾

アルキル化剤及びプラチナ系製剤を含む2剤以上による強力な多剤併用化学療法後の初回再発、又は初回再発後の強力な化学療法1レジメン施行後に2回目再発を来した神経芽腫患者119例（年齢中央値5.6歳、範囲1~19歳）を対象に、本薬単独投与とCPA併用投与とを比較検討するための無作為化第II相試験がCOGによって実施された。

用法・用量は、本薬単独投与群（62例）は本薬2.0mg/m²/dayを5日間静脈内投与、本薬とCPAの併用投与群（57例）は本薬0.75mg/m²/day及びCPA 250mg/m²/dayを5日間静脈内投与することとされ、いずれも6日目からフィルグラスチム（遺伝子組換え）を皮下投与し、疾患の進行が認められるまで又は1年間まで、21日間隔に投与を繰り返すこととされた。

有効性について、奏効（CR及びPR）は、本薬群で11/59例（19%）、併用投与群で18/57例（32%）であった（p=0.081）。追跡観察期間（中央値）3.9年時点での両群全体の3年無増悪生存率及び3年生存率の推定値±標準偏差はそれぞれ4±2%及び15±4%であり、3年無増悪生存率は併用投与群で有意に高く（p=0.029）、3年生存率は両群で有意差はなかった（p=0.72）。

安全性について、重症感染症発現例は本薬群18/57例（32%）、併用投与群11/57例（19%）であった（p=0.20）。Grade 3又は4の好中球数減少（好中球数900/μL以下）発現例は本薬群28/57例（49%）、併用投与群25/57例（44%）であった（p=0.71）。Grade 3又は4の血小板数減少発現例は本薬群で35/57例（61%）、併用投与群で34/57例（60%）であった

(p=1.0)。死亡は併用投与群で肝不全 1 例（治療開始後 2 週）が認められた。

2) Bernstein ML *et al.* Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/ Children's Cancer Group phase II study 9457-A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 152-9.¹⁴⁾

初発の転移性 ESFT 患者 110 例（年齢中央値 14.6 歳、範囲 3～27.3 歳）を対象に、通常化学療法（イホスファミド/エトポシド、ビンクリスチン/ドキソルビシン塩酸塩/CPA、ビンクリスチン、ビンクリスチン/エトポシド/CPA 交替レジメンによる一連の治療）の前に本薬単独投与及び本薬と CPA の併用投与を施行したとき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。

本薬及び CPA の用法・用量は、下表のとおりであった。

前治療期（同意の得られた患者のみ）

	薬剤名	患者数	用法・用量	投与週
前治療期①本薬単独投与	本薬	8	2.0mg/m ² /day 5 日間、静脈内投与	第 0、3 週目
	本薬	28	2.4mg/m ² /day 5 日間、静脈内投与	
前治療期②併用投与	本薬	37	0.75mg/m ² /day 5 日間、静脈内投与	第 0、3 週目
	CPA		250mg/m ² /day 5 日間、静脈内投与	

有効性について、前治療期 5 週目の奏効（CR 及び PR）は、本薬単独投与では 3/36 例（8.3%）（全例 PR）、併用投与では 21/37 例（56.8%）（全例 PR）であった。

安全性について、本薬単独投与では、Grade 4 の有害事象は、好中球数減少 16 例、血小板数減少 1 例、下痢 1 例、及び Grade 3 の有害事象は、感染症 2 例であった。併用投与では、71 コース中 Grade 3 又は 4 の有害事象は、好中球数減少 14 コース、血小板数減少 5 コース、Grade 3 の有害事象は、発熱性好中球減少 4 例、感染症 2 例に認められた。

3) Kretschmar CS *et al.* Response to paclitaxel, topotecan, and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated in an upfront phase II investigational window: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4119-26.²⁴⁾

未治療の国際神経芽腫病期分類システム（以下、「INSS」）StageIVの神経芽腫患者 100 例（年齢 1～21 歳）を対象に、通常の化学療法施行前に、パクリタキセル（以下、「PTX」）単独投与、本薬単独投与又は本薬及び CPA 併用投与したときの有効性及び安全性を比較検討する無作為化第 II 相試験が実施された。

用法・用量は、PTX単独群（33 例）はPTX 350mg/m²/dayを 14～21 日間間隔で 24 時間かけて静脈内投与、本薬単独群（33 例）は本薬 2mg/m²/day 5 日間を 1 コースとし、G-CSF 併用下において 21 日間間隔で静脈内投与、本薬及びCPA併用群（34 例）は本薬 0.75mg/m²/day及びCPA 250mg/m²/dayを 5 日間静脈内投与し、これを 1 コースとし、G-CSF 併用下において 21 日間間隔で繰り返すこととされ、いずれも 2 コース施行後に、通常が多剤併用化学療法レジメン（下表）による一連の寛解導入・強化療法、外科的治療、放

射線照射及び自家骨髄移植併用大量化学療法が施行された。

投与週	レジメン	薬剤名	用法・用量
6 週目、18 週目	HDP VP	シスプラチン	40mg/m ² /dayを 12 時間毎に 5 日間静脈内投与
		エトポシド	100mg/m ² /dayを 12 時間毎に 5 日間静脈内投与
9 週目、22 週目	CAV	CPA	1g/m ² /dayを 2 日間静脈内投与
		ドキシソルビシン塩酸塩	60mg/m ² /dayを 1 日間静脈内投与
		ビンクリスチン	1.5mg/m ² /day (1 回最大量 2mg) を毎週計 3 回静脈内投与
12 週目	IF VP	イホスファミド	2g/m ² /dayを 5 日間静脈内投与
		エトポシド	75mg/m ² を 12 時間毎に 3 日間静脈内投与
15 週目	CB VP	カルボプラチン	500mg/m ² /dayを 2 日間静脈内投与
		エトポシド	75mg/m ² を 12 時間毎に 3 日間静脈内投与
27 週目	大量化学療法	エトポシド	800mg/m ² を 72 時間かけて静脈内投与
		カルボプラチン	667mg/m ² /dayを 3 日間静脈内投与
		CPA	60mg/kg/day を 2 日間静脈内投与

有効性について、主要評価項目である 2 サイクル終了時の奏効率 (INSS 判定基準による CR、PR、及び Mixed Response (以下、「MR」)) [95%CI] (%) は、PTX 単独群 25 [10, 40] (8/33 例)、本薬単独群 67 [51, 83] (22/33 例)、本薬及び CPA の併用群 76 [62, 90] (26/34 例) であった。

安全性について、本薬単独群 (33 例) 及び本薬と CPA の併用群 (34 例) いずれにおいても、Grade 3 又は 4 の骨髄抑制が多く患者で認められ、本薬単独群及び本薬と CPA の併用群の順にそれぞれ、好中球数減少 29 例及び 27 例、血小板数減少 15 例及び 19 例、貧血 10 例及び 4 例、感染症 8 例及び 18 例、肺炎 6 例及び 0 例、ウイルス感染症 0 例及び 1 例、アレルギー反応 3 例及び 0 例であった。

4) Pappo AS *et al.* Up-Front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: An Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 213-219.¹⁷⁾

初発の転移性の横紋筋肉腫患者 48 例 (年齢中央値 10 歳、範囲 0~19 歳) を対象に、本薬単独投与及び従来の治療に本薬を組み合わせたとき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・用量は、本薬 2.0mg/m²/day を 5 日間、3 週間間隔で 2 コース静脈内投与することとされた。初回コースで Grade 4 の血液学的毒性が認められた場合には、次コースから G-CSF を併用し、これが認められない場合には次コースの用量を 2.4mg/m²/day に増量することとされた。

また、2 コース施行後の反応が部分寛解であった患者では、VAC レジメンと VTC レジメンの交代療法を下表のとおり実施することとされた。奏効が得られなかった患者では VAC レジメンのみ実施された。VAC/VTC 又は VAC の治療期間は 38 週間とされた。

レジメン	薬剤名	用法・用量	投与週	
			VAC 療法群	VAC/VTC 療法群
VAC	ビンクリスチン	1.5mg/m ² を静脈内投与 (最大	第 6、12、23、29、	第 6、12、23、29、

		用量 2mg)	35、41 週目	35、41 週目
	アクチノマイシン D	1.5mg/m ² を静脈内投与 (最大用量 2.5mg)		
	CPA	2.2g/m ² を静脈内投与		
VTC	ビンクリスチン	1.5mg/m ² を静脈内投与 (最大用量 2mg)	/	第 9、26、32、38 週目
	本薬	0.75mg/m ² /dayを 5 日間静脈内投与		
	CPA	250mg/m ² /dayを5日間静脈内投与		
VC	ビンクリスチン	1.5mg/m ² を1日目に静脈内投与 (最大用量 2mg)	第 9、16、19、26、32、38 週目	第 16、19 週目
	CPA	2.2g/m ² を 1 日目に静脈内投与		
V	ビンクリスチン	1.5mg/m ² を1日目に静脈内投与 (最大用量 2mg)	第 7、8、10、11、13、17、18、24、25、27、33、34 週目	第 7、8、10、11、13、17、18、24、25、27、33、34 週目

有効性について、本薬に対する奏効率は46% (22/48 例、CR 2 例、PR 20 例) であった。VAC/VTC、VAC の順に、2 年 FFS の推定値 [95%CI] (%) は 24 [6, 43]、30 [10, 50] 及び 2 年生存率の推定値 [95%CI] (%) は、44 [21, 66]、50 [28, 72] であり、群間に有意差はなかった。

安全性について、本薬単独投与では、本薬 2.0mg/m²/day で投与開始された 7 例の患者では 4 例で Grade 4 の好中球数減少を認め、1 例が本薬初回投与後 26 日目に急性呼吸窮迫症候群で死亡した。2.0mg/m²/day で投与開始された 7 例のうち 1 例が 2 コース目に 2.4mg/m²/day に増量された。本薬 2.0mg/m²/day に G-CSF を併用投与された 16 例の患者では、3 例が 2 コース目に 2.4mg/m² に増量された。本薬 2.0mg/m²/day に G-CSF を併用投与した症例において、Grade 3 又は 4 の有害事象は、好中球数減少 11 例、血小板数減少 3 例、貧血 7 例であった。本薬 2.4mg/m²/day に G-CSF を併用して投与された 25 例の患者では、2 例が 2 サイクル目 2.9 及び 3.0mg/m² に増量された。本薬 2.4mg/m²/day に G-CSF を併用投与した症例において、Grade 3 又は 4 の有害事象は、好中球数減少 18 例、貧血 7 例、発熱及び好中球減少症 6 例、血小板数減少 4 例、発疹 3 例、菌血症 1 例であった。このうち本薬初回投与後 14 日目に急速な病勢進行により 1 例が死亡し、2 コース目投与後 14 日目に気管支炎及び間質性肺炎で 1 例が死亡した。

継続治療期の有害事象は、VTC レジメンでは Grade 3 又は 4 の有害事象発現率は、好中球数減少 80%、血小板数減少 50%、貧血 60% であった。Grade 3 又は 4 の非血液学的毒性は認められなかった。

<本薬単独投与>

1) Seibel NL *et al.* Upfront window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with poor prognosis metastatic osteosarcoma Children's Cancer Group (CCG) 7943. *Cancer*, 2007; 109: 1646-53.²⁵⁾

初発の転移性の骨肉腫患者 28 例 (年齢中央値 14 歳、範囲 7~27 歳) を対象に、従来

の化学療法（イホスファミド、カルボプラチン及びエトポシド（以下、「ICE」）とシスプラチン及びドキソルビシン塩酸塩の交替療法）施行前に、本薬の有効性及び安全性を検討する第II相試験が Children's Cancer Group (CCG) によって実施された。

本薬の用法・用量は、 $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ （レベル1）を5日間静脈内投与、6日目からG-CSFを併用することとされ、0週及び2又は3週目に投与された。最初の6例で忍容性が確認された場合、本薬は $3.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ （レベル2）に増量された。前治療後は、従来の治療（ICEとドキソルビシン塩酸塩の交替療法）が実施された。

有効性について、本薬2コース投与後の奏効は、 $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 投与患者12例では認められず、 $3.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が投与された16例のうち、有効性評価が可能であった15例中1例がPR、1例がClinical Response（定義：骨シンチによる病変への吸収が低下すること、及びALPが診断時に上昇している患者ではALPが正常値となること、LDHが診断時に上昇している患者ではLDHが正常値となること、鎮痛剤使用中の患者では鎮痛剤が中止されていること、又は病変部の腫脹が50%以上減少することのうち1つ以上の条件を満たすこと）であった。

安全性について、 $3\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が投与された1例で、本薬投与3日目にGrade3のアレルギー反応が認められ、本薬投与が中止された。その他1例にGrade3の皮膚反応が認められた。 $3.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ が投与された患者では、3例にDLT（体重減少を伴うGrade4の悪心・嘔吐、中心静脈ライン関連のGrade4の感染症、7日以上継続するGrade3のアルカリホスファターゼ上昇各1例）が認められた。

2) Langler A *et al.* Topotecan in the treatment of refractory neuroblastoma and other malignant tumors in childhood-a phase-II-study. *Klin Padiatr*, 2002; 214: 153-6.²⁶⁾

再発又は難治性の小児悪性腫瘍患者20例（年齢中央値10.2歳、範囲3.1～19.6歳、神経芽腫12例、星細胞腫2例、横紋筋肉腫、腎芽腫、ESFT、膠芽腫、滑膜肉腫及びT細胞性白血病各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、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の5日間静脈内投与を21日間間隔で繰り返すこととされた。

有効性について、CRは0例であり、PRが2例（いずれも神経芽腫）に認められた。

安全性について、主な有害事象は骨髄抑制であり、安全性が評価可能であった73サイクル中、Grade3又は4の事象の発現したサイクルの割合は、貧血52%、白血球数減少67%、血小板数減少71%、感染症7%、嘔吐6%であった。試験期間中の治療に関連した死亡は認められなかった。

3) Nitschke R *et al.* Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Ped Hematol Oncol*, 1998; 20: 315-8.²⁷⁾

再発又は難治性の頭蓋外小児悪性固形腫瘍患者141例（年齢中央値12歳、範囲1～23

歳、神経芽腫 37 例、ユーイング肉腫 29 例、横紋筋肉腫/線維肉腫 22 例、骨原性肉腫 18 例、PNET/肝芽腫 8 例、ウイルス腫瘍 3 例、その他 19 例（小細胞癌、脂肪肉腫、網膜芽細胞腫、線維形成性円形細胞性腫瘍、小細胞性腫瘍等）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 POG によって実施された。

本薬の用法・用量は、 $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の 5 日間静脈内投与を 3 週間間隔で繰り返すこととされた。

有効性について、CR が 3 例（神経芽腫 2 例、PNET 1 例）、PR が 2 例（ユーイング肉腫及び網膜芽細胞腫各 1 例）認められ、Minor Response が 7 例、SD が 22 例、No Response 又は増悪が 107 例であった。

安全性について、主な有害事象は骨髄抑制であった。141 例 539 コースのうち、Grade 3 又は 4 の有害事象が認められたコース数は、貧血 83、好中球数減少 221、血小板数減少 162 であった。敗血症が 10 例に認められ、このうち重度の好中球数減少を伴った 1 例が初回投与後 15 日目に死亡した。

4) Tubergen DG *et al.* Phase I trial and pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) study of topotecan using a five-day course in children with refractory solid tumors: A Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1996; 18: 352-61. ²⁸⁾

難治性又は有効な治療法がない固形腫瘍患者 40 例（年齢中央値 12 歳、範囲 3~20 歳、脳腫瘍 10 例、神経芽腫 9 例、ESFT 及び軟部肉腫各 6 例、骨肉腫 4 例、横紋筋肉腫 3 例、ウイルス腫瘍及び腎細胞癌各 1 例）を対象に、本薬単独投与における DLT、MTD を検討する第 I 相試験が POG によって実施された。

用法・用量は、本薬 $1.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ （G-CSFなし 12 例、G-CSF併用 3 例）、 $1.7\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ （G-CSFなし 3 例、G-CSF併用 5 例）、 $2.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ （G-CSF併用 6 例）及び $2.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ （G-CSF併用 11 例）5 日間静脈内投与、21 日間間隔又は血小板数が 10 万/ μL かつ好中球数が $1,000/\mu\text{L}$ 以上に回復したことを確認してから 2 コース以上繰り返すこととされた。

有効性について、神経芽腫 3 例に PR が認められた（ $2.4\text{mg}/\text{m}^2$ 群 2 例、 $2.0\text{mg}/\text{m}^2$ 群 1 例）。神経芽腫 1 例（ $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 群）、ESFT 1 例（ $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 群）及び脳腫瘍（退形成性星細胞腫）2 例（ $1.7\text{mg}/\text{m}^2$ 群及び $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 群各 1 例）で 6 カ月を超える SD を認めた。

安全性について、DLT は血液毒性であり、Grade 4 の好中球数減少及び血小板数減少が全ての用量のほぼ全ての患者で初回コースにおいて認められた。脳腫瘍患者（広範な髄膜播種を伴う原始外胚葉性腫瘍）で低ナトリウム血症（ $130\text{mEq}/\text{L}$ ）に伴う全身性けいれんが 1 例認められた。その他の非血液毒性は軽度から中等度であった。投与期間の長期化にともなって増加傾向となる有害事象は認められず、6 例において 10~27 コース継続された。MTD は、G-CSF 併用なしの場合は $1.4\text{mg}/\text{m}^2$ 、G-CSF 併用時は $2.0\text{mg}/\text{m}^2$ とされた。

<日本における臨床試験等>

本邦では、再発又は難治性の横紋筋肉腫、ESFT、神経芽腫、髄芽腫、脂肪肉腫、胚細

胞腫瘍、線維肉腫、ウイルス腫瘍、骨肉腫等の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ものは、単独投与では「0.6～2mg/m²/dayの5日間連日投与」又は「2mg/m²/dayの7日間又は10日間連日投与」、他の抗悪性腫瘍剤（CPA、カルボプラチン、イホスファミド等）との併用では「0.6～2mg/m²/dayの5日間連日投与」で用いられていた^{29)~36)}。

このうち、他の抗悪性腫瘍剤との併用では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以上の白血球数減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、発熱性好中球減少症、下痢、口内炎、肝逸脱酵素上昇等が発現したことが記載されている^{29),~31),34)}。なお、単独投与における奏効例は確認できなかった。

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

代表的な公表文献の概略について、以下に示す。

1) Karosas AO. Ewing's sarcoma. Am J Health-Syst Pharm. 2010; 67: 1599-605.³⁷⁾

ESFT の総説。再発又は難治性の ESFT 患者に対する本薬と CPA 併用投与の後方視的な解析によると、PR 32%、SD 26%、PD 29%である。当該レジメンは基本的に外来患者に対して使用されており、再発 ESFT 患者で QOL を重視する場合には適切な治療選択肢であると記載されている。

2) Gupta AA *et al.* New drugs for the treatment of metastatic or refractory soft tissue sarcomas in children. Future Oncology. 2006; 2: 675-85.³⁸⁾

小児の再発、難治性又は転移性の軟部肉腫に対する新薬についての総説。本薬について、以下のように記載されている。

初発の転移性の横紋筋肉腫の小児患者を対象に実施された本薬単独投与の第Ⅱ相試験では、奏効（CR 及び PR）率は 46%であった。

Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group（以下、「IRSG」）によって実施された、初発の転移性の横紋筋肉腫患者を対象とした本薬と CPA の併用投与による第Ⅱ相試験では、奏効率は 47%であった。再発の横紋筋肉腫に対する本薬単独投与の第Ⅱ相試験では、奏効例は認められなかったが、CPA との併用投与では、再発例の 2/3 の割合で奏効が認められた。これらの結果は、本薬単独投与は再発横紋筋肉腫には有効でない可能性があり、CPA は本薬と併用すると相加的な効果を引き起こす可能性を示唆している。これらの臨床試験では、いずれも再発の横紋筋肉腫患者の生存期間は改善されなかったが、奏効率が有意であることから、中間リスクの患者を対象に、本薬と CPA 併用投与と、VAC レジメン（ビンクリスチン/アクチノマイシン D/CPA）を用いた無作為化試験は実施可能と考えられ、当該臨床試験は終了したが、結果は報告されていない。

- 3) Lager JJ *et al.* Pooled analysis of phase II window studies in children with contemporary high-risk metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 3415-22.³⁹⁾

COG の Soft Tissue Sarcoma Committee による初発の高リスク転移性横紋筋肉腫に対する 5 つの第 II 相試験の pooled analysis。IRSIII 試験からの 115 例、5 つの第 II 相試験から 305 例について有効性が比較検討されている。このうち本薬の第 II 相試験は、単独投与 1 試験 (CCG6941/POG9490 試験) 及び CPA との併用投与 1 試験 (D9501 試験) が含まれている。本薬の有効性について前治療期 6 週時点の奏効率は、本薬単独投与 49% (19/39 例 CR 3%、PR 46%)、CPA との併用 50% (28/57 例 : CR 4%、PR 46%) であり、本薬単独投与で治療関連死亡が 2 例認められたこと、また IRSIII 試験と比較して、トポイソメラーゼ I による前治療を受けた患者では、FFS が下回る (p=0.0092) が、OS には差がなかったことが記載されている。

- 4) Ferrari A, *et al.* Current chemotherapeutic strategies for rhabdomyosarcoma. *Expert Review of Anticancer therapy*. 2005; 5: 283-94.⁴⁰⁾

横紋筋肉腫に対する化学療法に関する総説。高リスク患者に対する化学療法としてトポイソメラーゼ I 阻害薬について以下のように記載されている。

IRS-V 試験において本薬の有用性は検討段階である。本薬単独投与による小児悪性固形腫瘍を対象とした第 II 相試験では難治性の横紋筋肉腫に対する効果は限定的であるが、未治療の転移性の横紋筋肉腫に対する臨床試験での奏効率 46% であった。本薬と CPA の併用投与については、POG によって実施された、既治療の再発横紋筋肉腫を対象とした第 II 相試験において奏効率は 67% (10/15 例) であった。本薬と CPA 併用投与の有効性は、COG によって実施された第 II 相試験においても確認されが (奏効率 47%)、この成績は、本薬単独投与で報告された過去の試験結果 (難治性の横紋筋肉腫では奏効率が低く、第 II 相試験では奏効率 46%) を踏まえると、期待より低いものであった。既治療患者においては、本薬と CPA 併用投与の良好な結果が認められた。

- 5) Estlin EJ *et al.* Clinical and cellular pharmacology in relation to solid tumours of childhood. *Cancer Treat Rev*. 2003; 29: 253-73.⁴¹⁾

小児固形腫瘍に関連した臨床及び細胞薬理学の総説。

本薬は、異種移植モデルを用いた非臨床試験によると、週あたり 5 日間を 2 週間静脈内投与、21 日間間隔で繰り返すことが最適な用法であり、72 時間持続投与、21 日間間隔で繰り返す投与法で実施された再発及び難治性の神経芽腫及び軟部肉腫患者を対象とした第 I 相試験、並びに再発及び進行性の中枢神経系腫瘍を対象とした第 I 相試験では、十分な有効性が示されず、今後の検討が必要であることが記載されている。

- 6) Orbach D *et al.* Effectiveness of chemotherapy in rhabdomyosarcoma: example of orbital primary. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2003; 4: 2165-74.⁴²⁾

横紋筋肉腫に対する化学療法の有効性に関する総説。本薬について、未治療の小児患者において第Ⅱ相試験で奏効（CR及びPR）率が45%であったこと、一方、既治療の横紋筋肉腫を含む小児悪性固形腫瘍の患者を対象に、本薬 1mg/m²/dayを72時間持続静脈内投与、21日間間隔で繰り返す用法・用量で実施された臨床試験では再発又は難治症例における奏効率は0%であったことから、より最新の報告では、本薬とCPAの併用投与が、小児の再発又は難治性悪性固形腫瘍に対して有用性が期待できる結果であったことが記載されている。

- 7) Weinstein JL *et al.* Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *The Oncologist*. 2003; 8: 278-92.⁴³⁾

神経芽腫の診断と治療の進歩に関する総説。再発又は難治性の神経芽腫患者を対象とした本薬単独投与の第Ⅱ相試験、本薬及びCPA又はカルボプラチンとの併用投与の第Ⅱ相試験が引用されている。

- 8) Raney RB *et al.* Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001; 23: 215-20.⁴⁴⁾

小児横紋筋肉腫に対するIRSGの新しい治療プロトコルを開発するに際し、過去に実施されたIRSGによる臨床試験結果を基に予後因子について検討した総説。本薬については、新たに診断されたStage 4の横紋筋肉腫/undifferentiated sarcoma（以下、「UDS」）患者40例に投与され、奏効（CR及びPR）率が45%と良好な結果であったこと、最近、初発の横紋筋肉腫/UDSの患者に対し、IRSGによって第Ⅱ相試験が実施され、従来のVACに新たな薬剤を追加することによる予後の改善が期待されると記載されている。

- 9) Ruymann FB *et al.* Progress in the diagnosis and treatment of rhabdomyosarcoma and related soft tissue sarcoma. *Cancer Invest*. 2000; 18: 223-41.⁴⁵⁾

横紋筋肉腫及び関連した軟部肉腫に対するIRSGの治療研究の進歩、当該肉腫に関する診断と治療に関する総説。本薬については、最近のIRSGによる臨床研究により、転移性の胞巣型横紋筋肉腫患者に対し、単独投与で57%の奏効率が認められたこと、及び初発の転移性病変を有する患者を対象とした第Ⅱ相試験において、CPAとの併用投与の検討が終了し、IRS-Vでは、中間リスクの患者を対象とした無作為化試験に当該レジメンが組み入れられたことが、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) Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th edition, 2011; edited by DeVita VT *et al.* Lippincott Williams & Wilkins⁴⁶⁾

① 神経芽腫

高リスクの神経芽腫の標準化学療法レジメンは、白金系製剤、CPA、ドキソルビシン、エトポシドの併用投与であり、その他、効果のある抗悪性腫瘍剤として、テニポシド(本邦未承認)、イホスファミド、及び本薬が複数の治療レジメンに含まれていると記載されている。

② ウイルムス腫瘍

StageIVのびまん性退形成型は非常に予後不良であり、最近では、カルボプラチン、本薬及びイリノテカンを併用したレジメンが検討段階にあると記載されている。

③ ESFT

北米では初発の転移のない ESFT に対する標準的治療は VCD-IE (ビンクリスチン、CPA、ドキソルビシン及びイホスファミド、エトポシド) レジメンであり、現在 COG によって、標準治療にビンクリスチン、本薬及び CPA を追加したときの有効性を検討する臨床試験が実施されていること、再発又は難治例を対象とした本薬と CPA 併用投与の第 II 相試験が実施され、奏効は ESFT 患者 6/17 例で認められ、血液学的毒性の発現率が高かったが、307 コース中 11% のコースにのみ Grade 3 又は 4 の感染症が認められたこと、最近ドイツの研究グループから、再発 ESFT 患者において同様の奏効率が報告されたこと、これら再発 ESFT 患者を対象とした本薬及び CPA の臨床試験からは、これらの薬剤が再発例に一定の効果があることが示されていると記載されている。

④ 横紋筋肉腫

すべての横紋筋肉腫の患者は化学療法を受けるべきであり、北米で最も用いられるレジメンは VAC レジメンで、欧州の臨床試験ではイホスファミドが優先的に用いられること、その他の本薬、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、イリノテカン及びドキソルビシンは有効であることが示されているが、VAC レジメンに追加することで予後を改善するかどうかは不明であると記載されている。また、リスク群別の推奨治療として、中間リスク群(胞巣型/Stage 1 又は 2/Group I ~ III、及び胎児型/Stage 2 又は 3/Group III) では VAC±本薬又はイリノテカン+放射線照射が記載されている。

2) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition, 2011; edited by Pizzo PA, Poplack DG. Lippincott Williams & Wilkins⁴⁷⁾

本薬に関して、以下の内容が記載されている。

① General Principles of Chemotherapy

本薬は神経芽腫、横紋筋肉腫、髄芽腫及びウイラムス腫瘍に有効であるが、骨肉腫には有効ではない。これらの有効性の多くは、従来の単独投与の第II相試験ではなく、各がん腫における標準的な化学療法レジメン実施前に本薬投与を行う試験によって示されたものである。通常 1.4mg/m²/dayを5日間、21日間間隔又はフィルグラスチム（遺伝子組換え）を併用し、2.0mg/m²/dayを5日間で静脈内投与される。1～21日間の持続点滴静注による投与方法も検討されている。シスプラチン、カルボプラチン、又はCPAと併用される場合には血液学的毒性が増強されるため、本薬は減量しなければならない。本薬の高発現率の有害事象は骨髄抑制である。その他の有害事象は、悪心、嘔吐、脱毛、口内炎、肝逸脱酵素上昇、発疹である。

また、各疾患の項に以下の内容が記載されている。

① 神経芽腫

カンプトテシン誘導体の本薬とイリノテカンとはトポイソメラーゼI阻害作用を有し、難治性の神経芽腫に対しての有効性が示されており、本薬と低用量CPAとの5日間投与スケジュールでの併用投与は、無作為化試験において、本薬単独投与に比較し、奏効率で有意に高い値を示した（併用投与群31%、単独投与群19%）。このレジメンは、多くの症例でSDが得られ、他の臨床試験においても忍容性が認められたことから、初回再発の高リスク神経芽腫患者に対する治療の第一選択として認知されている。現在、増量した本薬を含むレジメンによる臨床試験が高リスクの患者を対象に実施されている。

② 横紋筋肉腫

IRSによる第II相試験では、本薬とCPAとの併用は、十分な有効性を示し、再発症例においても著明な活性を示し、その結果、COGが中間リスクの患者を対象として実施した臨床試験（D9803）の根拠となった。しかしD9803試験では、6サイクルのVACレジメンをVTCレジメンに置き換えることによる予後の改善は示せず、Stage II/III、Group II/III群では、VAC/VTC群及びVAC群の4年FFS率はそれぞれ52%及び68%（p=0.05）であった。

③ ESFT

再発例に対する新たな治療として、本薬単独投与の奏効率は低いが、CPAとの併用で35%の奏効率を認めている。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

① Bone cancer ver.2. 2012⁹⁾

再発又は難治性のESFTに対する化学療法として本薬とCPAの併用レジメンが、再発又は難治性の骨肉腫に対する化学療法として本薬とCPAの併用レジメンが記載されている（いずれもCategory 2A）。

② Soft tissue sarcoma ver.2. 2012¹⁰⁾

横紋筋肉腫に対する全身化学療法として本薬単独投与及び本薬と CPA の併用レジメンが記載されている (いずれも Category 2A)。

2) ESMOガイドライン (Hogendoorn P.C.W. *et al*, Bone sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 21: 204-13, 2010) ²¹⁾

再発 ESFT に対する化学療法レジメンは標準化されておらず、アルキル化剤とトポイソメラーゼ阻害剤 (エトポシド又は本薬) の併用レジメン又はイリノテカンとテモゾロミドの併用レジメンが通常用いられることが記載されている (III, B)。

3) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ)

①神経芽腫¹¹⁾

高リスク群に対する標準的治療選択肢の項に、汎用される薬剤として CPA、イホスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、ビンクリスチン、ドキソルビシン、エトポシド、及び本薬が記載されている。COG では寛解導入療法のパイロット研究で、2 サイクルのビンクリスチン、CPA 及びドキソルビシンを 2 サイクルの本薬及び CPA に変更したときの実施可能性が示されたことが記載されている。

また、再発又は難治性の高リスク神経芽腫患者に対して、本薬単独投与及び本薬と CPA 又はエトポシドとの併用投与は、初回治療時に本薬投与を受けていない場合には用いられることが記載されている (エビデンスレベル 1A)。

② 横紋筋肉腫¹²⁾

i) 中間リスク群 : 本薬は、横紋筋肉腫異種移植モデルでの非臨床における有効性及び、未治療の横紋筋肉腫、特に胞巣型の小児患者に対する単独投与での有効性を踏まえて、開発が優先された。また、再発患者及び転移を有する初発の患者の治療法に対して、CPA と本薬の併用投与は、十分な有効性を認めた。COG が実施した初発の中間リスク群の患者を対象とした、VAC レジメン又は VAC レジメンに本薬と CPA 併用レジメンを追加した VAC/VTC (VTC : ビンクリスチン、本薬、CPA) の無作為化試験 (COG-D9803 試験) では、CPA と本薬との併用投与を追加した群は VAC のみの群と比較して、4 年 FFS 率は改善されなかった (VAC/VTC 群 68%、VAC 群 73%) ことから、中間リスク群に対する標準的治療はいまだ VAC レジメンであると記載されている (エビデンスレベル IiiA)。

ii) 高リスク群 : 転移性病変を有する患者に対する本薬と CPA 併用投与の第 II 相試験では、従来の治療レジメンと比較して生存に有意な差は認められなかったと記載されている。

iii) 再発例 : 本薬と CPA 併用療法並びに本薬、ビンクリスチン及びドキソルビシンの併用レジメン (エビデンスレベル 3 IiiD iv) が標準治療の 1 つとして記載されている。

③ ESFT¹³⁾

再発例に対する標準治療の項に、再発患者に対する二次治療として標準的なレジメンはないこと、本薬と CPA 併用レジメンの第Ⅱ相試験では、ESFT 患者は 6/17 例の奏効が認められたこと、この成績はドイツで実施された臨床試験の結果（16/49 例の奏効率）と同程度であったことが記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

小児がん診療ガイドライン 2011 年版. 日本小児がん学会/編⁴⁸⁾

- ① 神経芽腫：米国 COG によって実施された第Ⅱ相試験が引用され、再発神経芽腫に対し、本薬と CPA の併用レジメンは緩和治療として有効であると報告していると記載されている（エビデンスレベルⅡ）。
- ② 横紋筋肉腫：イタリアで実施された試験では、TVD 療法（本薬、ビンクリスチン及びドキシソルビシン）は 1/9 例、胞巣型症例で 17 カ月間 CR が持続し、5 例が PR であったと記載されている（エビデンスレベルⅤ）。
- ③ ESFT：再発例に対する治療として、トポイソメラーゼⅠ阻害剤である本薬は、単独投与での有効性は少ないが、本薬と CPA の併用での有効性も少数例だが報告されていると記載されている（エビデンスレベルⅣb）。

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、本薬の臨床使用実態が報告されている。

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、ウイルス腫瘍、横紋筋肉腫及び ESFT 等が挙げられるが、いずれも極めて稀な疾患である。特に再発又は難治例においては、さらに症例数が限られるため、第Ⅱ相試験においても特定のがん腫に限定せず小児悪性固形腫瘍全般を対象として実施され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他の抗悪性腫瘍剤との併用で、本薬 0.75mg/m²/day を 5 日間連日点滴静注 (21 日間間隔) する用法・用量、並びに本薬単独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)。

<他の抗悪性腫瘍剤との併用>

初発例

- 1) Arndt CA, *et al.*²²⁾の報告では、初発の 50 歳未満の中間リスク群の横紋筋肉腫患者 (Stage 2 又は 3、かつ Group III の胎児型、全ての転移のない胞巣型、未分化肉腫、外胚葉性間葉腫) 及び 10 歳未満の Stage 4/Group IV の胎児型横紋筋肉腫患者 516 例において、VAC レジメン (264 例) 及び VAC/VTC レジメン (252 例) の比較では、4 年 FFS 率の推定値は追跡観察期間 (中央値) 4.3 年時点で、VAC 群で 73%、VAC/VTC 群で 68% であり、VAC レジメンに対する VAC/VTC 群のハザード比 [95%CI] は 1.19 [0.85, 1.66] (p=0.3) であった。4 年生存率の推定値は、VAC レジメン群及び VAC/VTC レジメン群ともに 79% であった (p=0.9)。
- 2) Walterhouse DO, *et al.*¹⁸⁾の報告では、初発の IRS 分類 Stage 4/Group IV の横紋筋肉腫患者 61 例のうち有効性について評価可能であった 60 例において、奏効 (CR 及び PR) 率 [95%CI] (%) は 47 [35, 60] (28/60 例) であった (CR 2 例、PR 26 例)。
- 3) Bernstein ML, *et al.*¹⁴⁾の報告では、初発の転移性 ESFT 患者 37 例において、奏効 (CR 及び PR) 率は 56.8% (21/37 例) (すべて PR) であった。
- 4) Kretschmar CS, *et al.*²⁴⁾の報告では、初発の INSS ステージ IV の神経芽腫患者 34 例において、奏効 (CR、PR 及び MR) 率 [95%CI] (%) は 76 [62, 90] (26/34 例) であった。
- 5) Pappo AS *et al.*¹⁷⁾の報告では、初発の転移性の横紋筋肉腫患者 48 例において、VAC/VTC 交代療法と VAC レジメンの順に、2 年 FFS 率の推定値 [95%CI] (%) は 24 [6, 43]、30 [10, 50]、2 年生存率の推定値 [95%CI] (%) は、44 [21, 66]、50 [28, 72] であり有意差は認めなかった。

再発又は難治例

- 1) Hunold A, *et al.*¹⁵⁾の報告では、再発及び難治性の ESFT 患者 54 例のうち、有効性について評価可能な 49 例において、PR 16 例 (32.6%) であった。
- 2) Saylor RL 3rd, *et al.*¹⁶⁾の 2001 年の報告では、再発又は難治性の悪性固形腫瘍患者 83 例において、奏効は CR が ESFT 2/17 例 (12%)、PR が横紋筋肉腫 10/15 例 (67%)、神経芽腫 6/13 例 (46%)、ESFT 4/17 例 (24%)、骨肉腫 2/18 例 (11%)、セルトリライディッヒ細胞腫瘍 1/1 例 (100%) であった。
- 3) Saylor RL 3rd, *et al.*²³⁾の 1998 年の報告では、再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者 33 例において、CR が神経芽腫 1/7 例、ウイルムス腫瘍 1/2 例、PR が神経芽腫 1/7 例、横

紋筋肉腫 1/5 例、骨肉腫 1/7 例、ウイラムス腫瘍で 1/2 例に認められた。

4) London WB, *et al.*¹⁹⁾の報告では、再発性神経芽腫患者 57 例において、奏効率は 32% (18/57 例) であった。

<本薬 2mg/m²単独投与>

初発例

1) Bernstein ML, *et al.*¹⁴⁾の報告では、初発の転移性ESFT/腓内分泌腫瘍患者 36 例 (本薬 2.0mg/m²投与 8 例、2.4mg/m²投与 28 例) において、奏効 (CR及びPR) 率は、8.3% (3/36 例) (すべてPR) であった。

2) Kretschmar CS, *et al.*²⁴⁾の報告では、初発のINSSステージIVの神経芽腫患者 33 例において、奏効 (CR、PR及びMR) 率 [95%CI] (%) は 67 [51, 83] (22/33 例) であった。

3) Pappo AS *et al.*¹⁷⁾の報告では、初発の転移性の横紋筋肉腫患者 48 例において、奏効率は 46% (22/48 例) (CR 2 例、PR 20 例) であった。

再発又は難治例

1) London WB, *et al.*¹⁹⁾の報告では、再発性神経芽腫患者 62 例のうち有効性評価可能な 59 例において、奏効率は 19% (11/59 例) であった。

2) Nitschke R, *et al.*²⁷⁾の報告では、再発又は難治性の頭蓋外小児悪性固形腫瘍患者 141 例において、CRが 3 例 (神経芽腫 2 例、PNET 1 例)、PRが 2 例 (ESFT及び網膜芽細胞腫 各 1 例) 認められた。

3) Tubergen DG, *et al.*²⁸⁾の報告では、難治性又は有効な治療法がない固形腫瘍患者 40 例を対象として、第 I 相試験として 1.4mg/m²を開始用量として、2.4mg/m²まで増量された。奏効は、神経芽腫 3/9 例にPRが認められた (2.4mg/m²群 2 例、2.0mg/m²群 1 例)。

<本薬単独投与その他の用量>

初発例

Seibel NL, *et al.*²⁵⁾の報告では、初発の転移性の骨肉腫患者 28 例において、3mg/m²/dayが投与された患者 12 例において奏効例は認められず、3.5mg/m²/dayが投与された 16 例のうち、評価可能な 15 例中 1 例がPR、1 例がClinical Responseであった。

再発又は難治例

Langler A, *et al.*²⁶⁾の報告では、再発又は難治性の小児悪性腫瘍患者 20 例において、本薬は 1.5mg/m²/dayの 5 日間、3 週毎に静脈内投与され、CRは 0 例であり、PRが 2 例 (いずれも神経芽腫) であった。

以上より、初発の神経芽腫、横紋筋肉腫、及び ESFT を対象とした海外臨床試験では、各がん腫に対する標準的な化学療法レジメン実施前の本薬及び CPA 併用投与、又は本薬単独投与によって一定の奏効が認められた試験もある。しかしながら、初発の小児悪性

固形腫瘍患者に対して、既存の標準的な化学療法レジメン施行前に本薬を含むレジメンを使用し、奏効を得ることの意義は現時点では不明であり、今後、更なる検討がなされるものとする。

再発又は難治性の神経芽腫、横紋筋肉腫、ESFT等の小児悪性固形腫瘍患者を対象とした海外臨床試験では、CPA併用下で本薬 $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を5日間静脈内投与（21日間間隔）又は本薬単独投与で概ね1日1回 $2\text{mg}/\text{m}^2$ の5日間静脈内投与（21日間間隔）の用法・用量において、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、要望用法・用量及び本薬単独投与に関する臨床試験成績は報告されていないものの、学会抄録を含む症例報告等の公表文献^{29)~36)}においては、横紋筋肉腫、ESFT、神経芽腫、髄芽腫、脂肪肉腫、胚細胞腫瘍、線維肉腫、ウイルス腫瘍、骨肉腫等の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対して、本薬の用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤（CPA、カルボプラチン、イホスファミド等）との併用においては、概ね $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の5日間静脈内投与、また単独投与では「 $0.6\sim 2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の5日間連日投与」又は「 $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の7日間又は10日間連日投与」で用いられており、他の抗悪性腫瘍剤との併用では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神経芽腫、横紋筋肉腫、ESFT等の小児悪性固形腫瘍に対して、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

要望内容である再発又は難治性小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用で、 $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の5日間静脈内投与（21日間間隔）、並びに本薬単独の用法・用量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）

<他の抗悪性腫瘍剤との併用>

1) Hunold A, *et al.*¹⁵⁾の報告では、再発又は難治性のESFT患者54例（201コース）において、20例（91コース）で安全性情報が得られ、骨髄抑制の発現したコース割合は76.9%（70/91コース）、Grade 3又は4の感染症は4.4%（4/91コース）であった。Grade 3以上の非血液毒性は認められなかった。1例が2コース後に好中球数減少による真菌性肺炎により死亡した。

2) Saylor RL 3rd, *et al.*¹⁶⁾の2001年の報告では、再発又は難治性の悪性固形腫瘍患者83例において、実施された計307コースのうちGrade 3又は4の有害事象が発現したコースの割合は、好中球数減少53%、血小板数減少44%、貧血27%及び感染症11%であった。

その他Grade 3以上の非血液毒性は、悪心・嘔吐及び血尿各2コース、直腸周囲粘膜炎及びトランスアミナーゼ上昇各1コースであった。

3) Saylor RL 3rd, *et al.*²³⁾の1998年の報告では、再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍患者33例において、2コース以上実施された患者の計154コースにおけるGrade 3以上の血液学的毒性の発現状況は下表のとおりであり、Grade 3以上の非血液毒性は認められなかった。

本薬の用量 (mg/m ²)	コース数	Grade 3又は4の貧血 例数 (%)	Grade 3又は4の好中球減少症 例数 (%)	7日以上持続するGrade 4の好中球減少症 例数 (%)	Grade 3又は4の血小板減少症 例数 (%)
0.6	25	7 (28)	21 (84)	4 (16)	7 (28)
0.6+G-CSF	44	13 (29)	33 (75)	0	34 (77)
0.75	21	2 (10)	19 (90)	8 (38)	3 (14)
0.75+G-CSF*1	55	38 (69)	47 (85)	6 (11)	53 (96)
0.75+G-CSF*2	9	1 (11)	9 (100)	1 (11)	8 (89)

*1: 前治療歴が2レジメン未満

*2: 前治療歴が2レジメン以上

4) London WB, *et al.*¹⁹⁾の報告では、再発性神経芽腫患者57例において、重症感染症は11例(19%)、Grade 3又は4の有害事象は、好中球数減少(好中球数900/μL以下)25例(44%)、血小板数減少34例(60%)であった。死亡は肝不全1例(治療開始後2週)が認められた。

<本薬2mg/m²単独投与>

1) London WB, *et al.*¹⁹⁾の報告では、再発性神経芽腫患者57例のうち、重症感染症は18例(32%)、Grade 3又は4の有害事象は、好中球数減少(好中球数900/μL以下)28例(49%)、血小板数減少は35例(61%)であった。

2) Nitschke R, *et al.*²⁷⁾の報告では、再発又は難治性の頭蓋外小児悪性固形腫瘍患者141例において、主な有害事象は骨髄抑制であり、141例539コースのうち、Grade 3又は4の有害事象が発現したコース数は、貧血83、好中球数減少221、血小板数減少162に認められた。敗血症が10例に認められ、そのうち重度の好中球数減少を伴った1例が初回投与後15日目に死亡した。

3) Tubergen DG, *et al.*²⁸⁾の報告では、難治性又は有効な治療がない固形腫瘍患者40例を対象として、第I相試験として1.4mg/m²を開始用量として、2.4mg/m²まで増量された。Grade 4の好中球数減少及び血小板数減少が全ての用量のほぼ全ての患者で初回コースにおいて認められた。脳腫瘍患者(広範な髄膜播種を伴う原始外胚葉性腫瘍)で低ナトリウム血症(130mEq/L)に伴う全身性けいれんが1例認められた。その他の非血液毒性は軽度から中等度であった。

以上より、海外臨床試験では主として骨髄抑制、感染症、悪心・嘔吐、肝機能障害等が認められているものの、これらの事象については、国内添付文書にて注意喚起されているものであった。

国内において、要望用法・用量及び本薬単独投与に関する臨床試験成績は報告されていないものの、学会抄録を含む症例報告等の公表文献^{29)~36)}において、再発又は難治性の横紋筋肉腫、ESFT、神経芽腫、髄芽腫、脂肪肉腫、胚細胞腫瘍、線維肉腫、ウイルムス腫瘍、骨肉腫等の小児悪性固形腫瘍に対する臨床使用実態が報告されている。本薬の用法・用量は、他の抗悪性腫瘍剤（CPA、カルボプラチン、イホスファミド等）との併用では概ね「0.75mg/m²/dayの5日間静脈内投与」、単独投与では「0.6~2mg/m²/dayの5日間連日投与」又は「2mg/m²/dayの7日間又は10日間連日投与」で用いられており、報告された主な有害事象は、骨髄抑制、下痢、肝機能障害等の国内添付文書で既に注意喚起がなされている事象であり、国内外で大きな差異は認められなかった。

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主な有害事象は、いずれも国内添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認の適応症と比較して、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。

また、本邦では、既に他癌腫で本薬 1.0mg/m²/day又は 1.5mg/m²/dayを5日間静脈内投与（21日間間隔）の用法・用量が承認されており、1.5mg/m²/day以下の投与量について日本人における一定の安全性情報が蓄積されていることも考慮すると、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する他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬 0.75mg/m²/dayを5日間静脈内投与（21日間間隔）の用法・用量は管理可能と考える。

本薬 2mg/m²/dayの5日間連日静脈内単独投与については、海外臨床試験成績や国際的な教科書及び診療ガイドラインの記載内容より、外国人の再発又は難治性悪性小児固形腫瘍患者に対する忍容性は確認されているものと考え。一方、本邦の小児悪性腫瘍領域においては、本薬単独で 2mg/m²/dayの5日間連日静脈内投与の症例報告等は確認されているものの、成人固形癌患者を対象とした第I相試験において、本薬の5日間連日投与時のMTDは本邦では 1.5mg/m²、欧米では 1.5又は 2mg/m²/dayと報告されており、1.5mg/m²/dayを超える用量に対する忍容性は民族間で異なる可能性が示唆されていること、及び他のがん腫に対する本邦での既承認用法・用量は「1日1回 1.0mg/m²又は 1.5mg/m²の5日間連日投与」であり、国内の成人患者では第I相試験も含め 2mg/m²/dayの投与経験が全くないことを踏まえると、本薬 2mg/m²/dayの5日間連日静脈内投与の日本人小児患者に対する安全性については懸念があると考え。

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「他の抗悪性腫瘍剤との併用で $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を 5 日間静脈内投与し、少なくとも 16 日間休薬する、これを 1 コースとして繰り返す」用法・用量については、国際的な教科書及び診療ガイドラインでは、再発又は難治性の神経芽腫、横紋筋肉腫、ESFT、骨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も、神経芽腫、横紋筋肉腫、ESFT、骨肉腫、ウィルムス腫瘍、肝芽腫、肺芽腫等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。また、本薬の単独投与については、海外臨床試験では、概ね 1 日 1 回 $2\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 日間静脈内投与で用いられ、CRを含めた奏効例が認められており、国際的な教科書及び診療ガイドラインには、再発又は難治性の横紋筋肉腫及び神経芽細胞腫における治療選択肢の一つと記載されている。

国内では、他の抗悪性腫瘍剤（CPA、カルボプラチン、イホスファミド等）との併用において、横紋筋肉腫、ESFT、神経芽腫、髄芽腫、脂肪肉腫、胚細胞腫瘍、線維肉腫、ウィルムス腫瘍、骨肉腫等の再発又は難治性の小児悪性固形腫瘍に対して、主として他の抗悪性腫瘍剤との併用で、本薬は概ね $0.75\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の 5 日間静脈内投与で用いられており、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）。

安全性について、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主な有害事象は、いずれ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。

また、本邦では、既に他癌腫で本薬 $1.0\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を 5 日間静脈内投与（21 日間間隔）及び本薬 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を 5 日間静脈内投与（21 日間間隔）の用法・用量が承認されており、日本人における一定の安全性情報が蓄積されていることも考慮すると、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、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用は管理可能と考える。

本薬 $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の 5 日間連日静脈内単独投与については、海外臨床試験成績や国際的

な教科書及び診療ガイドラインの記載内容より、外国人の再発又は難治性悪性小児固形腫瘍患者に対する忍容性は確認されているものとする。一方、本邦の小児悪性腫瘍領域においては、本薬単独で $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の 5 日間連日静脈内投与の症例報告等は確認されているものの、成人固形癌患者を対象とした第 I 相試験において、本薬の 5 日間連日投与時の MTD は本邦では $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ 、欧米では 1.5 または $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ と報告されており、 $1.5\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ を超える用量に対する忍容性は民族間で異なる可能性が示唆されていること、及び他のがん腫に対する本邦の既承認用法・用量は「1 日 1 回 $1.0\text{mg}/\text{m}^2$ 又は $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 日間連日投与」であり、国内の成人患者では第 I 相試験も含め $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の投与経験が全くないことを踏まえると、本薬 $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ の 5 日間連日静脈内単独投与の日本人小児患者に対する安全性については懸念があるとする（「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、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、他の抗悪性腫瘍剤と併用において、本薬 1 日 1 回 $0.75\text{mg}/\text{m}^2$ の 5 日間静脈内投与（21 日毎）の用法・用量の有用性は、医学薬学上公知であると判断可能とする。

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、ESFT、神経芽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、以下の記載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）
小児悪性固形腫瘍については、他の抗悪性腫瘍剤との併用でノギテカンとして、1日1回、0.75mg/m²（体表面積）を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。これを1コースとして、投与を繰り返す。なお、患者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、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬 1日1回 0.75mg/m²を5日間連日点滴静注（21日間間隔）の用法・用量で発現した主な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。

また、本邦では、既に他癌腫で本薬 1.0mg/m²/dayを5日間静脈内投与（21日間間隔）及び本薬 1.5mg/m²/dayを5日間静脈内投与（21日間間隔）の用法・用量が承認されており、日本人における一定の安全性情報が蓄積されていることも考慮すると、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、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、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、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬 1日1回 0.75mg/m²の5日間連日点滴静注（21日間間隔）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、日本人再発又は難治性の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、他の抗悪性腫瘍剤との併用で本薬 1 日 1 回 0.75mg/m²の 5 日間連日点滴静注（21 日間間隔）で発現した有害事象については、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) Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Executive Summary
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM163152.pdf>
- 3) Clinical Review of Labeling Supplement with Clinical Data
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM163149.pdf>
- 4) 英国添付文書
- 5) 独国添付文書
- 6) 仏国添付文書
- 7) 加国添付文書
- 8) 豪州添付文書
- 9) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology Bone Cancer Version 2. 2012.
- 10) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology for Soft tissue sarcoma Version 2. 2012.
- 11) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment. Date

- of last modified, 7 May 2012.
- 12) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Childhood Rhabdomyosarcoma Treatment Treatment. Date of last modified, 18 May 2012.
 - 13) National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) Ewing Sarcoma Family of Tumors Treatment. Date of last modified, 14 May 2012.
 - 14) Bernstein ML *et al.* Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: pediatric oncology group/children's cancer group phase II study 9457- a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2006; 24(1): 152-9.
 - 15) Hunold A *et al.* Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47: 795-800.
 - 16) Saylor RL 3rd *et al.* Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors : a pediatric oncology group phase II study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3463-9.
 - 17) Pappo AS *et al.* Up-Front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabcomyosarcoma: An Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 213-9.
 - 18) Walterhouse DO *et al.* Efficacy of topotecan and cyclophosphamide given in a phase II window trial in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 1398-403.
 - 19) London *et al.* Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3808-15.
 - 20) Meazza C *et al.* Efficacy of topotecan plus vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory rhabdomyosarcoma. *Med Oncol* 2009, 26: 67-72.
 - 21) ESMO ガイドライン Hogendoorn PCW. *Annals of Oncology* 2010; 21 Supplement 5: v204-13.
 - 22) Arndt CA *et al.* Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 5182-8.
 - 23) Saylor RL 3rd *et al.* Phase I study of topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 945-52.
 - 24) Kretschmar CS *et al.* Response to paclitaxel, topotecan, and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated in an upfront phase II investigational window: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.* 2004; 22: 4119-26.
 - 25) Seibel NL *et al.* Upfront window trial of topotecan in previously untreated children and

- adolescents with poor prognosis metastatic osteosarcoma Children's Cancer Group (CCG) 7943. *Cancer*, 2007; 109: 1646-53.
- 26) Langler A *et al.* Topotecan in the treatment of refractory neuroblastoma and other malignant tumors in childhood-a phase-II-study. *Klin Padiatr*, 2002; 214: 153-6.
- 27) Nitschke R *et al.* Topotecan in pediatric patients with recurrent and progressive solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Ped Hematol Oncol*. 1998; 20: 315-8.
- 28) Tubergen DG *et al.* Phase I trial and pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamics (PD) study of topotecan using a five-day course in children with refractory solid tumors: a pediatric oncology group study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996; 18: 352-61.
- 29) 牧本敦. 再発小児固形腫瘍に対する塩酸ノギテカンとイホスファミド併用療法の第 I/II 相臨床試験 平成 21 年度 総括・分担研究報告書
- 30) 福田邦夫, 他. 小児の固形腫瘍に対する Topotecan 単独および Topotecan-Cyclophosphamide 療法の経験. *日本小児血液学会雑誌* 2006; 20: 445.
- 31) 船越康智, 他. 難治性小児固形腫瘍に対する適応外使用薬である塩酸ノギテカンの使用経験. *小児がん* 2009; 46: 390.
- 32) 楠木重範, 他. 小児固形腫瘍に対する Nogitecan (topotecan) の安全性と有効性. *日小血会誌* 2005; 19: 419.33) 越野もえ子, 他. 難治性横紋筋肉腫への Irinotecan, Nogitecan の使用経験. *日小血会誌* 2006; 20: 407.
- 34) 梶原良介, 他. 小脳原発髄芽腫の第 3 再発に対して topotecan, thiotepa, carboplatin を前処置とした大量化学療法, および temozolomide による維持療法を行い無病生存している 8 歳男児例. *小児がん* 2007; 44: 9-14.
- 35) 青木由貴, 他. 化学療法抵抗性を示した Wilms 腫瘍に対する薬物動態解析にもとづくトポテカン (ノギテカン) の投与経験. *小児がん* 2009; 46(3): 337-42.
- 36) 大杉夕子, 他. Nogitecan が有効であった肺転移が疑われた上顎骨原発 osteosarcoma. *日小血会誌* 2005; 19: 396.
- 37) Karosas AO. Ewing's sarcoma. *Am J Health-Syst Pharm*. 2010; 67: 1599-605.
- 38) Gupta AA, *et al.* New drugs for the treatment of metastatic or refractory soft tissue sarcomas in children. *Future Oncology*. 2006; 2: 675-85.
- 39) Lager JJ *et al.* Pooled analysis of phase II window studies in children with contemporary high-risk metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3415-22.
- 40) Ferrari A, *et al.* Current chemotherapeutic strategies for rhabdomyosarcoma. *Expert Review of Anticancer therapy*. 2005; 5: 283-94.
- 41) Estlin EJ, *et al.* Clinical and cellular pharmacology in relation to solid tumours of childhood. *Cancer Treat Rev*. 2003; 29: 253-73.
- 42) Orbach D, *et al.* Effectiveness of chemotherapy in rhabdomyosarcoma: example of orbital

- primary. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2003; 4: 2165-74.
- 43) Weinstein JL, *et al.* Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. The Oncologist. 2003; 8: 278-92.
- 44) Raney RB *et al.* Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. J Pediatr Hematol Oncol. 2001; 23: 215-20.
- 45) Ruyman FB *et al.* Progress in the diagnosis and treatment of rhabdomyosarcoma and related soft tissue sarcoma. Cancer Invest. 2000; 18: 223-41.
- 46) Wang LL, *et al.* Chapter 123: Solid Tumors of Childhood. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles & Practice of Oncology 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- 47) Brodeur GM, *et al.* Section 4: Management of Common Cancers of Childhood Chapter 30: Neuroblastoma. In: Pizzo PA and Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- 48) 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