

| | |
|--------------------|--|
| | <p>例（奏効割合が 5%以上であることを有意水準 5%（片側）で二項分布に基づいて検証した。期待奏効割合を 20%、検出力を 80%とすると、必要適格例数は 27 例）とされた。</p> <p>また、用法用量は、「イリノテカンを day1～3 および day8～10 に投与し、1 サイクルを 21 日毎として繰り返した。投与量はレベル 1 で 40mg/m²、レベル 2 で 45mg/m²」とされた。</p> <p>その結果、第 I 相臨床試験では、レベル 1（40mg/m²）において、DLT が 1/6 例に認められ（下痢）、レベル 2（45mg/m²）において、DLT が 3/5 例に認められたため（下痢、発熱性好中球減少、血清アミラーゼ上昇）レベル 2 が最大耐用量（MTD）とされた。また、推奨用量（RD）はレベル 1（40mg/m²）とされた。</p> <p>第 II 相臨床試験では、レベル 2（MTD となったレベル）に奏効例が 1 例（低分化型肉腫；臨床的ユーイング肉腫）認められ、奏効率は 5.9%（95%信頼区間 0.1～28.7%）であった。レベル 1（RD となったレベル）では奏効例は認められなかったものの、24 週以上 SD が継続した症例が 2 例（横紋筋肉腫、ユーイング/P-NET）、PR 期間が RECIST 基準の 28 日以上を満たさず SD と判定された症例が 1 例（神経芽腫）認められた。</p> <p>弊社としては、安全性においては、本試験での RD が 40mg/m² を day1～3 および day8-10 に投与し、1 サイクルを 21 日毎として繰り返す方法となり、現在悪性リンパ腫における用法用量として承認されている C 法と同様であり、本試験で未知の有害事象が認められなかったことなどから、安全性については問題ないと考えた。一方で、有効性に関しては、目標症例数 30 例に対し登録例は 17 例であることから、評価を行うには十分な症例数ではなく、奏効率は 5.9%（95%信頼区間 0.1～28.7%）であった。さらに、奏効例は、MTD とされたレベル 2 で認められ、RD では奏効例が認められなかった。したがって、本試験では、当初設定した期待奏効率を大きく下回り、また閾値奏効率をわずかに上回る結果であったため、小児悪性腫瘍に対して期待した有効性は得られなかったと判断した。</p> <p>以上のことから、小児における開発は困難と判断し、中止した。</p> |
| <p>企業としての開発の意思</p> | <p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>（開発が困難とする場合、その特段の理由）</p> <p>小児悪性腫瘍は 2000 年の集計に基づく約 2300 例程度であり、そのうち白血病とリンパ腫が半数弱を占めるため小児固形腫瘍は稀な疾患である^{企業-2)}。そのため、対象症例が少なく臨床試験実施が困難である。また、医師主導治験として実施された第 I / II 相臨床試験^{要望-1)}において、登録例 17 例に対し奏効例は 1 例（5.9%、95%信頼</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>区間 0.1-28.7)に認められたものの、最大耐用量(MTD)と判断された用量(45mg/m²)であり、推奨用量(40mg/m²)では奏効例は認められず、十分な有効性が確認されなかったことから、開発は困難と考えた。</p> |
| <p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p> | <p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>本疾患は悪性腫瘍であることから「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)」に該当すると判断した。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>国内での小児悪性固形腫瘍の治療に用いられる化学療法には数種類のレジメンがあり、がん腫及びステージによって使い分けられているが、保険適応のある薬剤は少ない。一方、海外ではセカンドライン (再発・治療抵抗例) に対する治療として、イリノテカン+ テモゾロミドがCategory2A となっている^{企業-3)}。また、本邦 (小児がん診療ガイドライン^{企業-4)} では①再発肝芽腫に対し、イリノテカンが有効であったこと、②再発ユーイング肉腫に対し、イリノテカン+ テモゾロミド併用療法の有効性が記載されている。</p> <p>海外における第Ⅱ相臨床試験に相当する臨床試験等の成績ではイリノテカン単剤でも有効性を示すデータ^{要望-2-6)} もあり、臨床的利益はあるものと考えられる。</p> <p>本邦においても十分な効果は確認されていないものの、難治性小児固形腫瘍に対するイリノテカン単剤による第Ⅰ/Ⅱ相試験において奏効率は5.9%、24 週以上の安定病変 (SD) は11.8%の成績が得られている^{要望-1)}。また、用量制限毒性(DLT)として、下痢、発熱性好中球数減少、血清アミラーゼ上昇が認められた^{要望-1)}。</p> <p>また、本薬と他剤との併用療法に関しても、海外における多くの臨床試験^{要望6-10)} や国内における臨床試験^{要望-11-15)} ・症例報告^{企業-5-17)}</p> |

| | |
|----|---|
| | <p>があることを考えると、少なくとも小児がん患者の一部は本剤による治療の利益を受けていると考えられる。</p> <p>以上より、医療上の有用性の区分は「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる」に該当すると考えた。</p> |
| 備考 | |

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

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

| <p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p> | <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|-----------------------------|------|-----------------------------|--|----|-----------|------|-------|--|-------|--|----|--|----|-----------|------|-------|--|-------|--|----|--|----|-----------|------|-------|--|-------|--|----|--|----|-----------|------|-------|--|-------|--|----|--|----|-----------|------|-------|--|-------|--|----|--|----|-----------|------|-------|--|-------|--|
| | <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>承認なし</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | | 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | | 米国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | | 英国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | | 独国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | | 仏国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | | 加国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | 効能・効果 | | 用法・用量 | | 備考 | | 豪国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | 効能・効果 | | 用法・用量 | |
| | | 欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 米国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 英国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 独国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 仏国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 加国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 備考 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 豪国 | 販売名 (企業名) | 承認なし | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 効能・効果 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 備考 | |
| 欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。) | <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 | | |
| | [欧米等6か国での標準的使用内容] | | |
| | | 欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線) | |
| | 米国 | ガイドライン名 | NCCN guidelines version 1.2012 Bone Cancer (企業-3) |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | ユーイング肉腫 ¹⁻³⁾ |
| | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | 10-20mg/m ² を day1-5 および day8-12 に点滴静注を行い、21日毎に繰り返す。 | |
| | ガイドラインの根拠論文 | 1. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2009;53:1029-1034. (要望-9) 2. Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. <i>Clin Cancer Res</i> . 2004;10:840-848. (企業-18) 3. Wagner LM, McAlister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2007;48:132-139. (要望-10) | |
| | 備考 | 【公的医療保険の適用状況】 ・ NCCN Drugs & Biologics Compendium™ (企業-19) - NCCN Disease Indication: Bone Cancer - Ewing's sarcoma; Mesenchymal chondrosarcoma - NCCN Recommended Use: Used in combination with temozolomide with or without vincristine and growth factor support for | |

| | | |
|----------------|---------------------------------------|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • relapse with or without radiation therapy • progressive disease following primary treatment • CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) Article ID Number: A46757 (企業-20) <p style="text-align: center;">- Bone cancer – Ewing’s sarcoma</p> |
| 英国 記載 なし | ガイドライ ン名 | 欧州臨床腫瘍学会（ESMO）の診療ガイド ライン 骨肉腫（企業-21） |
| | 効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所） | ユーイング肉腫 |
| | 用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所） | 記載なし |
| | ガイドライン の根拠論文 | Wagner LM, McAlister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:132-139. (要望 -10) |
| | 備考 | |
| 独国 | ガイドライ ン名 | 欧州臨床腫瘍学会（ESMO）の診療ガイド ライン 骨肉腫（企業-21） |
| | 効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所） | ユーイング肉腫 |
| | 用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所） | 記載なし |
| | ガイドライン の根拠論文 | Wagner LM, McAlister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2007;48:132-139. (要望 -10) |
| | 備考 | |
| 仏国 | ガイドライ ン名 | 欧州臨床腫瘍学会（ESMO）の診療ガイド ライン 骨肉腫（企業-21） |
| | 効能・効果 | ユーイング肉腫 |

| | | | |
|----------------|--|-------------------------------|--|
| | | (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) | 記載なし |
| | | ガイドラインの根拠論文 | Wagner LM, McAlister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. <i>Pediatr Blood Cacer.</i> 2007;48:132-139. (要望-10) |
| | | 備考 | |
| 加国 記載 なし | | ガイドライン名 | 「不明」 |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | |
| | | ガイドラインの根拠論文 | |
| | | 備考 | |
| 豪州 情報 なし | | ガイドライン名 | 「不明」 |
| | | 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |
| | | 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | |

| | | | |
|--|--|---------------------|--|
| | | ガイドライ ンの根拠論 文 | |
| | | 備考 | |

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

2011年12月6日にPubMedにおいて、irinotecan および pediatrics をキーワードに5年以内に発行された文献を検索した結果、58件の公表文献が抽出された。その中から、第II相臨床試験に相当する臨床試験を抽出した結果、3報^{要望-4,6,9)}を選定した。ただし、いずれも学会からの要望書にすでに記載されていた文献であった。

【検索式】 (("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan"[All Fields]) AND ("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) AND ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields])) AND ("2006/12/07"[PDat] : "2011/12/05"[PDat])

<海外における臨床試験等>

追加情報なし

<日本における臨床試験等>

追加情報なし

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

1) 横紋筋肉腫

Walterhouse D, Watson A. Optimal management strategies for rhabdomyosarcoma in children. Paediatr Drugs. 2007;9:391-400. (企業-22)

最近、トポイソメラーゼ I 阻害剤であるイリノテカンとビンクリスチンとの併用試験が実施された旨の記述がある。

2) ユーイング肉腫

Karosas AO. Ewing's sarcoma. Am J Health Syst Pharm. 2010;67:1599-605. (企業-23)

イリノテカンとテモゾロミドの併用療法が、再発ユーイング肉腫に対して

効果を示した^{要望-10)}旨の記載がある。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th edition 2011 (要望-16)

(1) ユーイング肉腫

p.1007 Chapter 33 Recurrent disease: Novel treatment strategies に、「カンプトテシン誘導体ベースの併用療法は、サルベージ療法として有効性が認められている。さらに、最近の複数の研究において、イリノテカンとテモゾロミドの併用は同様な奏効率を示した」との記載がある^{要望-10, 企業-5)}。

2) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & practice of oncology. 9th edition 2011 (要望-17)

(1) 横紋筋肉腫

p. 1784 Chapter 123 に以下の記載がある。「トポテカン、メルファラン、メトトレキサート、イフォスファミド、エポトシド、イリノテカンおよびドキシソルビシンは小児横紋筋肉腫において有効な薬剤である。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学

「Ⅲ-43 小児がん」にイリノテカンの記載なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

追加事項なし

<日本におけるガイドライン等>

追加事項なし

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

日本語文献検索システム JDream II を使用し、イリノテカン+横紋筋肉腫、イリノテカン+肝芽腫およびイリノテカン+ユーイング肉腫で検索し、その中から小児悪性腫瘍に関する症例報告を抽出したところ、対象文献は 14 報に認められた。以下に概略を示す。

船越康智,鈴木孝二,細野亜古,他. 難治性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの使用経験 日本小児血液学会・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;Vol.52nd-26th-8th-15th :233, (企業 5)

難治性小児固形腫瘍を対象にイリノテカンの投与が行われた 48 例の報告。年齢の中央値は 17 歳(3-45 歳)、疾患は横紋筋肉腫 21 例、ユーイング肉腫 13 例、神経芽腫 12 例、その他 2 例であった。全例に化学療法の前治療歴があり、26 例に造血幹細胞移植の既往があった。投与方法は、イリノテカンが単剤投与された 35 例ではイリノテカン 20 mg/m²を day1~5、8~12 あるいは 40mg/m²を day1~3、8~10 に投与し、1 サイクルを 21 日毎に繰り返す方法であった。その他の症例では他剤との併用あるいは交代療法がおこなわれた。

単剤投与での抗腫瘍効果は単剤においては 20%(7/35)、テモゾロミドとの併用では 28.5%(2/7)、ビンクリスチンとの併用では 0% (0/8) であった。

Grade3 以上の毒性は白血球減少 67%、ヘモグロビン減少 40%、血小板減少 25%、下痢 25%であった。

細野亜古,牧本敦,鈴木孝二,他. 再発,難治性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する temozolomide,CPT-11 併用療法. 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; Vol.52nd-26th-8th-15th:197 (企業 6)

難治性または再発ユーイング肉腫ファミリー腫瘍(ESFT)3 例に関する報告

【症例 1】15 歳女児。2 回の大量化学療法後再発。再発後イリノテカン単剤を含む複数の化学療法を実施したが不応であったため、イリノテカンおよびテモゾロミド併用療法を実施。その後腫瘍はほとんど消失し、治療を継続している。

【症例 2】30 歳男性。2 種類の前治療 (VDC-IE、TC) を実施したが、増悪したため、イリノテカンおよびテモゾロミド併用療法を行い、PR が得られた。

【症例 3】15 歳男児。前治療 (VDC-IE、放射線、大量化学療法) 実施後、再発。イリノテカンおよびテモゾロミド併用療法を実施し、PR が得られ、継続している。

梁尚弘,麦島秀雄,七野浩之,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; Vol.108, No.2, :222. (企業 7)

骨再発 ESFT に関する報告。

12 歳男児。前治療 (化学療法、手術、放射線療法、自家 PBSCT)を実施後、再発し、手術および化学療法(IE、VDC)を実施したが増悪。投与方法は、イ

リノテカン $40\text{mg}/\text{m}^2$ を day1~3 および 8~10 に投与し、1 サイクルを 3-4 週毎に繰り返す方法であった。その結果、一部の転移巣が消失し、治療は継続している。

富澤大輔,加藤元博,朴明子,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;Vol.40, No.3: 450. (企業 8)

治療抵抗性小児固形腫瘍症例 4 例 (神経芽腫 3 例、ユーイング肉腫 1 例) に関する報告。

年齢の平均値は 6.7 歳(5~9 歳)。投与方法は、イリノテカン $20\text{mg}/\text{m}^2$ を day1~5、day8~12 に投与し、4~6 週毎に繰り返す方法であった。

抗腫瘍効果は、1 例が PR (神経芽腫)、2 例が SD (神経芽腫、ユーイング肉腫) および 1 例が PD (神経芽腫) であった。

下痢(grade0~3)、骨髄抑制(grade0~4)などが認められたがコントロール可能であった。

細野亜古,崎山美知代,牧本敦,他. protracted CPT-11 の使用経験 毒性と有効性の評価. 小児がん. 2003;Vol.39, No.3:446. (企業 9)

化学療法、手術/放射線療法、自家末梢血幹細胞移植後再発した小児固形腫瘍患者 6 例(神経芽腫 2 例、横紋筋肉腫 3 例、ユーイング肉腫 1 例)に関する報告。

年齢の中央値は 10 歳(3-21 歳)。投与方法は、イリノテカン $20\text{mg}/\text{m}^2$ を day1~5 および 8~12 に投与する方法であり、5 例に実施した。ただし、そのうち 3 例は day1、8 にビンクリスチン $1\text{mg}/\text{m}^2$ を併用した。また、1 例にはイリノテカン $40\text{mg}/\text{m}^2$ を day1~3 および day8~10 を投与した。

2 例に再発巣の縮小が認められた。

Grade3 以上の副作用として、下痢 1 例、悪心・嘔吐 1 例、白血球減少 1 例、血小板減少 1 例が認められた。

三井佳奈子,康勝好,内坂直樹,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・財団法人がんと子供を守る会公開シンポジウムプログラム・総会号. 2009; Vol.51st-25th-7th-14th,:368. (企業 10)

多発横紋筋肉腫に関する症例の報告。

1 歳女児。化学療法 (VAC 療法、ICE 療法、大量化学療法、手術療法、放射線療法) 後、イリノテカン単独およびビンクリスチンとの併用療法を実施した。投与方法は、イリノテカンは $20\text{mg}/\text{m}^2$ を day1~5、day8-12 に投与し、1

サイクルを4週毎に繰り返す方法であった。2コース実施後、ビンクリスチンを併用し、局所放射線療法を行った。
その結果、腫瘍の増大傾向がコントロールできるようになった。

内坂直樹,菊地陽,望月慎史,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;Vol.50th-24th-6th-5th-13th:391. (企業11)

難治性小児固形腫瘍に関する報告。

5歳男児。化学療法、放射線治療、末梢血液幹細胞移植、手術などを行い、再々発した症例。投与方法として、イリノテカン $180\text{mg}/\text{m}^2$ をday1~3に投与した。放射線療法は継続した。

腫瘍は画像上確認できなくなり、grade 3以上の非血液毒性は認められなかった。

治療終了後4年時点でも再発していない。

東孝,中村哲郎,正嶋和典,他. Irinotecanの継続的投与を行いCRにて生存している進行横紋筋肉腫の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. 2007; Vol.49th-23rd-5th-4th-12th:360. (企業12)

進行横紋筋肉腫1例に関する報告。

1歳9カ月女児。前治療として、化学療法(VAC、JRSGプロトコール)、手術、放射線、自家PBSCT、大量化学療法を行った。画像上CRであったが、開腹生検にて腹膜播種が確認された。投与方法として、イリノテカン $130\sim 180\text{mg}/\text{m}^2$ を32回(約2年)投与し、その後の2年半経過観察したが、無増悪生存中である(現在7歳6カ月)。

越野もえ子,大木健太郎,関水匡大,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; Vol.20, No.5:407. (企業13)

横紋筋肉腫1例に関する報告。

14歳男児。化学療法(JRSGプロトコール、ITEC)、放射線治療実施後、イリノテカン、ノギテカンの交代療法を実施した。イリノテカン $120\text{mg}/\text{m}^2$ をday1~3に1クール投与した後、ノギテカン $0.9\text{mg}/\text{m}^2$ をday1~5に1クール投与し、その後ノギテカン $2.0\text{mg}/\text{m}^2$ をday1~7に1クール実施した。

抗腫瘍効果は PD であった。

イリノテカン投与時には grade 3 の嘔吐、grade 4 の下痢が認められた。そのため、イリノテカンの投与は中止となった。ノギテカンの副作用は軽度であり 2クール実施した。

本療法開始 4 カ月後に原疾患のために死亡したが、重篤な副作用は認められなかった。

中村哲郎,東孝,大野耕一. 進行横紋筋肉腫に対するイリノテカンの長期投与法の検討. 大阪市勤務医師会研究年報 2006;No.33, :69-73. (企業 14)

治療抵抗性を示す進行横紋筋肉腫 1 例に関する報告。

1 歳 9 カ月の女兒。化学療法 (JRSG プロトコール、大量化学療法)、自家末梢血骨髄移植を実施した。投与方法は、イリノテカン $180\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、合計 5 週間投与し、その後 1 カ月に 1 回投与し、1 年間実施した。投与開始後 2 年 2 カ月後に試験開腹し、画像上、腫瘍は指摘されなかったものの組織学的に腹膜播種が認められたため、イリノテカン $170\text{mg}/\text{m}^2$ を週 1 回、合計 4 週間投与し、その後 1 カ月に 1 回投与し経過観察中である。

有田陽子,保崎一郎,三森謙一,他. 進行性横紋筋肉腫への irinotecan,topotecan の使用経験.小児がん. 2001; Vol.38, No.3, :416. (企業 15)

治療抵抗性の横紋筋肉腫 1 例に関する報告。

6 歳女兒。化学療法、自家末梢血幹細胞移植、放射線療法を行ったが、その後再発し、イリノテカンの投与を行った。効果は無効であった。後治療として、トポテカンおよびシクロフォスファミド併用療法を行い、数ヶ月間転移巣の増大を抑制した。

小林道弘,新井真人,水島康浩,他. 肝芽腫に対する肝移植後化学療法におけるイリノテカンの安全性について. 小児がん. 2005;Vol.42, No.2:275. (企業 16)

生体肝移植後の肝芽腫 4 例に関する報告 (年齢に関する情報なし)。

肝芽腫の salvage 療法に関する各種薬剤の治療歴があり、効果が認められなかった症例を対象とした。

イリノテカン $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ を 10 日間投与し 1 コースとする治療を行った。

有害事象は軽度であり、非血液毒性は grade 2 以下であった。

新井真人,小林道弘,水島康浩,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;Vol.18, No.4:406. (企業 17)

生体肝移植後の肝芽腫 2 例に関する報告

【症例 1】 2 歳で発症し、4 歳時に生体肝移植が行われた。イリノテカン 20mg/m² を 5 日間投与し、これを 1 コースとした。

【症例 2】 4 歳で発症し、9 歳時に生体肝移植が行われた。イリノテカン 20mg/m² を 5 日間投与し、これを 1 コースとした。

【結果】 合計 5 コース実施した。非血液毒性は嘔吐 grade 1、食欲不振 grade 2、下痢 grade 1 以下であった。肝機能障害も軽度であった。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

< 要望効能・効果について >

1) 効能・効果

効能・効果に、難治性小児悪性固形腫瘍を追加することが適切と考える。

2) 妥当性

小児悪性固形腫瘍は概して化学療法に高感受性であるため、多剤併用化学療法が実施されるが、既存の薬剤に難反応性を示す場合もあり、新規薬剤の開発が望まれている。

一方で小児悪性腫瘍が 2000 年の集計に基づく約 2300 例程度であり、そのうち白血病とリンパ腫が半数弱を占めるため小児固形がんはまれな疾患である^{企業-2)}。このことから、十分な臨床研究が行えない環境がある。

イリノテカンは大規模な比較試験結果はないものの、要望用法用量において、単独投与で 5~42% の奏効率を示し^{要望-2,3,6,14)}、併用において 15-70% の奏効率^{要望-6,7,8,9,10)}を示したことから、小児固形癌に対して有効性を有すると考えられる。また海外の教科書^{要望-16)}、peer review^{企業-22,23)}あるいはガイドライン^{企業-3)}にも有効な薬剤との記述がある。

また、本邦においても症例報告は多数^{企業-5-17)}あり、実臨床では相当数の患者に使用されているものと推察される。

小児悪性腫瘍は幅広い癌腫にまたがっていることから、個々の癌腫に特定せず、難治性小児悪性固形腫瘍での適応が妥当と考える。

< 要望用法・用量について >

1) 用法・用量

以下の 3 つの用法用量の追加を要望されている。

難治性小児悪性固形腫瘍には、単剤または他の抗悪性腫瘍剤との併用で下記の方法を使用する。

(1) イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、40mg/m² を 3 日間連日点滴静注する。これを 1 週間毎に 2~3 回繰り返し、少なくとも 2 週間休薬する。これを 1 クールとして繰り返す。

- (2) 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2~3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして繰り返す。
- (3) イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、50mg/m²を5日間連日点滴静注する。これを3週間毎に繰り返す。

2) 根拠

- (1) イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、40mg/m²を3日間連日点滴静注する。これを1週間毎に2~3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして繰り返す。
- (2) 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2~3回繰り返し、少なくとも2週間休薬する。これを1クールとして繰り返す。
- (3) イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、50mg/m²を5日間連日点滴静注する。これを3週間毎に繰り返す。

用法・用量(1)については、本邦で実施された第I/II相医師主導治験^{要望-1)}において、至適投与量として決定された用量であることから要望する。

用法・用量(2)および(3)については、公表論文^{要望-2,3,6,7,8,9,10)}で実施され、有効性が認められた用法用量であることから妥当であると考えた。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

実施すべき試験はなく、公知申請が妥当であると判断する。

5. 備考

<その他>
なし

6. 参考文献一覧

要望-1) Makimoto A, Mugishima H, Taga T, et al. An investigator-initiated registration-directed phase I/II clinical trial of irinotecan hydrochloride for refractory pediatric solid tumors. J Clin Oncol 28 (15_suppl-May20) 2010 (Abstract #9547).

要望-2) Bisogno G, Riccardi R, Ruggiero A, et al. Phase II study of a protracted irinotecan schedule in children with refractory or recurrent soft tissue sarcoma. Cancer. 2006;106:703-7.

要望-3) Bomgaars LR, Bernstein M, Krailo M, et al. Phase II trial of irinotecan in children with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. J

Clin Oncol. 2007;25:4622-7.

- 要望-4) Vassal G, Couanet D, Stockdale E, et al. Phase II trial of irinotecan in children with relapsed or refractory rhabdomyosarcoma: a joint study of the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007;25:356-61.
- 要望-5) Vassal G, Giammarile F, Brooks M, et al. A phase II study of irinotecan in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a European cooperation of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) and the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG). *Eur J Cancer.* 2008;44:2453-60.
- 要望-6) Pappo AS, Lyden E, Breitfeld P, 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.
- 要望-7) Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, 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.
- 要望-8) Bagatell R, London WB, Wagner LM, et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29:208-13.
- 要望-9) Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:1029-34.
- 要望-10) Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:132-9.
- 要望-11) Mugishima H, Matsunaga T, Yagi K, et al. Phase I study of irinotecan in pediatric patients with malignant solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:94-100.
- 要望-12) Kimura T, Kashiwase S, Makimoto A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic investigation of irinotecan hydrochloride in pediatric patients with recurrent or progressive solid tumors. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48:327-34.
- 要望-13) Osone S, Hosoi H, Tsuchiya K, et al. Low-dose protracted irinotecan as a palliative chemotherapy for advanced neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30:853-6.
- 要望-14) Shitara T, Shimada A, Hanada R, et al. Irinotecan for children with relapsed solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23:103-10.

- 要望-15) Ijichi O, Ishikawa S, Shinkoda Y, 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.
- 要望-16) Principles and Practice of Pediatric Oncology 6th edition 2011
- 要望-17) DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer Principles & practice of oncology 9th edition 2011
- 企業-1) Makimoto A, Mugishima H, Taga T, et al. An investigator-initiated registration-directed phase I/II clinical trial of irinotecan hydrochloride for refractory pediatric solid tumors. 2010 ASCO Virtual Meeting (General Poster Session) *Pediatric Oncology*:abstr 9547.
http://media.asco.org/silver/AstuteMediaPlayer_ASCO.aspx?MeetingID=74&TrackID=29&SessionID=3453&SessionParticipationID=40465&UserIP=210.167.139.253&IMISID=66907&Token=37354d78573578366a4d776966486a4546437969576230524b6f30307266423671596e455673757673622f7554505a6a4765394b656c5a78643658395a7a4d466454484f476b576b51396d794f54446d446376575a513d3d
- 企業-2) 臨床腫瘍学 Third edition. 日本臨床腫瘍学会編. 2003.p912
- 企業-3) National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology;Bone Cancer (Version 1.2012)
- 企業-4) 小児がん診療ガイドライン. 金原出版. 2011.
- 企業-5) 船越康智,鈴木孝二,細野亜古,他. 難治性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカンの使用経験 日本小児血液学会・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;Vol.52nd-26th-8th-15th :233.
- 企業-6) 細野亜古,牧本敦,鈴木孝二,他. 再発,難治性ユーイング肉腫ファミリー腫瘍に対する temozolomide,CPT-11 併用療法. 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; Vol.52nd-26th-8th-15th:197.
- 企業-7) 梁尚弘,麦島秀雄,七野浩之,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; Vol.108, No.2, :222
- 企業-8) 富澤大輔,加藤元博,朴明子,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;Vol.40, No.3: 450.
- 企業-9) 細野亜古,崎山美知代,牧本敦,他. protracted CPT-11 の使用経験 毒性と有効性の評価. 小児がん. 2003;Vol.39, No.3:446.
- 企業-10) 三井佳奈子,康勝好,内坂直樹,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; Vol.51st-25th-7th-14th:368.
- 企業-11) 内坂直樹,菊地陽,望月慎史,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; Vol.50th-24th-6th-5th-13th:391.

企業-12) 東孝, 中村哲郎, 正畠和典, 他. Irinotecan の継続的投与を行い CR にて生存している進行横紋筋肉腫の 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. 2007; Vol.49th-23rd-5th-4th-12th:360.

企業-13) 越野もえ子, 大木健太郎, 関水匡大, 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; Vol.20, No.5:407.

企業-14) 中村哲郎, 東孝, 大野耕一. 進行横紋筋肉腫に対するイリノテカンの長期投与法の検討. 大阪市勤務医師会研究年報 2006; No.33:69-73.

企業-15) 有田陽子, 保崎一郎, 三森謙一, 他. 進行性横紋筋肉腫への irinotecan, topotecan の使用経験. 小児がん. 2001; Vol.38, No.3:416.

企業-16) 小林道弘, 新井真人, 水島康浩, 他. 肝芽腫に対する肝移植後化学療法におけるイリノテカンの安全性について. 小児がん. 2005; Vol.42, No.2:275.

企業-17) 新井真人, 小林道弘, 水島康浩, 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; Vol.18, No.4:406.

企業-18) Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2004;10:840-848.

企業-19) NCCN Drugs & Biologics Compendium™

企業-20) CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) Article ID Number: A46757

企業-21) Hogendoorn PC. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncol. 2010;21(suppl.5):v204-13.

企業-22) Walterhouse D, Watson A. Optimal management strategies for rhabdomyosarcoma in children. Paediatr Drugs. 2007;9:391-400.

企業-23) Karosas AO. Ewing's sarcoma. Am J Health Syst Pharm. 2010;67:1599-605.