

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 日本小児がん学会・日本小児血液学会 (学会名; 日本臨床腫瘍学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>5 位 (全 8 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>塩酸ノギテカン(ノギテカン塩酸塩製剤、topotecan hydrochloride)</p>
	<p>販売名</p>	<p>ハイカムチン®</p>
	<p>会社名</p>	<p>日本化薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>上述の通り(選定理由)小児がん専門医が多く所属する。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>難治性小児悪性固形腫瘍</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>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などとの2剤併用療法の一剤として1日1回0.6-0.75mg/m²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。</p>
<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等) 本剤投与により重度の血液毒性所見があらわれることがあるので、投与後、血液学的検査値の変動に十分留意し、次コースの投与量は患者の状態により適宜減量すること。 併用薬剤の投与量目安： 1. シクロホスファミド 250mg/m²をハイカムチン投与日に併せて1日1回5日間連日点滴。</p>	

		<p>2. イホスファミド 1.2g/m²をハイカムチン投与日に併せて1日1回、5日間連日点滴。</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>小児悪性固形腫瘍に含まれる疾患では、半数～7割弱は長期生存が期待できるが、それ以外の難治性症例は致死的である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>欧米の再発小児固形腫瘍については、シクロホスファミド等と本剤の併用レジメンが第一選択の一つである。また同様に欧米の初発時転移例などハイリスク例や予後不良例のうち、同様のレジメンを含む治療を神経芽腫では標準群に、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫では試験群とする臨床試験が進行中もしくは標準群との違いはほぼないという結果で終了している。なお、小児がん領域では、初発時症例の8割以上が臨床試験に参加しており、無効中止などとなっているものではなければ初発時臨床試験の治療レジメンは、標準群、試験群によらず、標準的な治療と位置づけられている。</p>	
<p>備考</p>	<p>欧米でシクロホスファミド 250mg/m²との併用療法が再発治療として確立、初発時にもこのレジメンで用いられている。</p> <p>日本ではさらなる有効性を求めて、再発治療ではシクロホスファミドと同系統薬剤でより多く使用されるイホスファミドを併用したレジメンの検討中である。</p>	

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)</p>	<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>		
<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>			
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
<p>米国</p>	<p>販売名 (企業</p>	<p>① hycamtin injection (GLAXOSMITHKLINE)</p>	

容を記載する。)		名)	社) hycamtin capsule (SmithKline Beecham 社)
		効能・効果	① 1. 初期・2次化学療法後の転移性卵巣癌 2. 初期化学療法後の化学療法感受性再発小細胞肺癌 3. IVB 病期、再発、持続子宮頸がんで、根治的放射線治療もしくは外科治療の適応のない子宮頸がん ② 再発小細胞肺癌
		用法・用量	① 1.2. : 1.5mg/m ² の 30 分点滴静注を 5 日間連続して繰り返す。21 日を 1 コースとする。 3. : 1 日目のシスプラチン 50mg/m ² の点滴静注後、引き続いて、0.75mg/m ² の 30 分点滴を 1,2,3 日目に点滴静注する。21 日を 1 コースとする。 ② 2.3mg/m ² を 1 日 1 回 5 日間連続内服し、21 日ごとに繰り返す。
		備考	それぞれについて好中球減少と血小板減少芽みられた場合の、減量方法と G-CSF 予防投与のガイドラインあり。小児適応なし。
	EMA	販売名 (企業名)	① hycamtin injection (SmithKline Beecham 社) ② hycamtin capsule (SmithKline Beecham 社)
	英国	効能・効果	① 1. 初期・2次化学療法後の転移性卵巣癌 2. 初期治療の再投与の適応にならない小細胞肺癌 2. 手術、放射線治療後もしくは IVB 期の子宮頸癌 ② 化学療法後の小細胞肺癌
	独国	用法・用量	① 1. : 1.5mg/m ² を 30 分以上かけて 1 日 1 回静注。5 日間連続投与で 3 週ごとに繰り返す。 2. : 1 日目のシスプラチン 50mg/m ² の点滴静注後、引き続いて、0.75mg/m ² の 30 分点滴を 1,2,3 日目に点滴静注する。3 週ごとに最大 6 コースもしくは増悪まで繰り返す。 ② 記載なし
	仏国	備考	それぞれについて好中球減少と血小板減少芽みられた場合の、減量方法と G-CSF 予防投与のガイドラインあり。腎障害例への推奨投与法あり。小児適応なし。
	加国	販売名 (企業名)	hycamtin injection (GLAXOSMITHKLINE 社)

	名)		
	効能・効果	② 1. 初期・2次化学療法後の転移性卵巣癌 2. 初期化学療法後の化学療法感受性再発小細胞肺癌(化学療法終了後60日以上経過してkらあの再発)	
	用法・用量	1.5mg/m ² の30分点滴静注を5日間連続して繰り返す。21日を1コースとする。	
	備考	小児適応なし。	
	豪国	販売名(企業名)	hycamtin injection (GlaxoSmithKline Australia 社)
		効能・効果	卵巣癌、小細胞肺癌、子宮頸癌(米国に同じ)
		用法・用量	米国と同じ。
		備考	詳細は不明
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 checked="" 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	Physician Data Query (PDQ) [homepage on the Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US).	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① 神経芽腫、②横紋筋肉腫、③肝芽腫(II)(いずれも再発例)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	① 神経芽腫 (1) 高リスク神経芽腫の”Standard Treatment Options”の項目に、寛解導入療法として汎用される薬物のひとつとして挙げられており、引き続き文章では根拠論文を引用して、これまでのビンクリスチン、ドキシソルビシン、シクロホスファミドの併用療法2コースを、本剤とシクロホスファミドの併用療法2コースで置き換える妥当性が示されたと記載している。ガイドライン上に用量記載はないが、根拠論文の用量記載は以下の通り。Patients received 2 cycles of topotecan (starting dose 1.2 mg/m ² /day for 5 days) and cyclophosphamide (400 mg/m ² /day for 5 days) (T/C) followed by an additional 4 cycles of chemotherapy; cisplatin, etoposide alternating with	

		<p>vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide.</p> <p>(2) 再発神経芽腫 (初期高リスク) の項に、本剤の単剤治療、または、シクロホスファミドとの併用療法が使用されてきた (レベル 1A) と記載されている。ガイドライン上に用量記載はないが、根拠論文からは、単剤使用の場合 daily 5-day topotecan (2 mg/m²)、併用療法の場合 5-day combination topotecan (0.75 mg/m²) and cyclophosphamide (250 mg/m²) である。</p> <p>② 横紋筋肉腫</p> <p>(1) 中間リスク横紋筋肉腫の項に、本剤は xenograft model、及び、単剤・シクロホスファミドとの併用療法ともに臨床試験での有効性が確認されているが、ビンクリスチン、シクロホスファミドとの併用療法を組み込んだ治療 (VTC 療法) は、従来の標準治療である VAC 療法に対する優越性を示すことが出来なかったと記載されている (レベル 1A)。</p> <p>(2) 再発横紋筋肉腫に対して従来から使用されてきた治療として、本剤とシクロホスファミドの併用療法が記載されている。</p> <p>(1) (2) 共、ガイドライン上に用量記載はないが、根拠論文の用量記載は以下の通り。 Topotecan 0.75mg/m² + cyclophosphamide 250mg/m² day 1-5, every 21 days (VTC 療法の場合は、vincristine 1.5mg/m² on days 1, 8, 15 が加わる)</p> <p>③ ユーイング肉腫</p> <p>再発ユーイング肉腫に対して、本剤とシクロホスファミドの併用療法は有効であり、治療として考慮され得る、と記載されている。ガイドライン上に用量記載はないが、根拠論文の用量記載は以下の通り。Topotecan 0.75mg/m² + cyclophosphamide 250mg/m² day 1-5, every 21 days</p>
	<p>ガイドライン の根拠論文</p>	<p>① 神経芽腫</p> <p>(1) Park JR, et al.: A topotecan-containing induction regimen for treatment of high risk</p>

		<p>neuroblastoma. [Abstract] J Clin Oncol 24 (Suppl 18): A-9013, 505s, 2006.</p> <p>(2) 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 19 (15): 3463-9, 2001.</p> <p>(3) 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 28 (24): 3808-15, 2010.</p> <p>(4) Simon T, et al.: Topotecan, cyclophosphamide, and etoposide (TCE) in the treatment of high-risk neuroblastoma. Results of a phase-II trial. J Cancer Res Clin Oncol 133 (9): 653-61, 2007.</p> <p>② 横紋筋肉腫</p> <p>(1) Houghton PJ, et al.: Evaluation of 9-dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin against xenografts derived from adult and childhood solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol 31 (3): 229-39, 1992.</p> <p>(2) 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 19 (1): 213-9, 2001.</p> <p>(3) .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 19 (15): 3463-9, 2001.</p> <p>(4) 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 22 (8): 1398-403, 2004.</p> <p>(5) Arndt CA, et al.: Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating</p>
--	--	--

		<p>with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. J Clin Oncol 27 (31): 5182-8, 2009.</p> <p>③ ユーイング肉腫</p> <p>(1) 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 19 (15): 3463-9, 2001.</p> <p>(2) Hunold A, et al.: Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. Pediatr Blood Cancer 47 (6): 795-800, 2006.</p>
	備考	
英国	ガイドライ ン名	RMS 2005: A protocol for non-metastatic rhabdomyosarcoma
	効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	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)	本剤 2mg/m ² /day on day 1 to 3 を、以下のいずれ か 1 剤と併用するレジメン カルボプラチン 250mg/m ² /day on day 4 and 5 シクロホスファミド 1500g/m ² /day on day 1 and 2
	ガイドライン の根拠論文	記載なし
	備考	本文書は、臨床試験プロトコールであるが、 97-98 ページの Second line chemotherapy の項目 に記載されている上記情報は、特に臨床試験設 定で行われるものではなく、再発横紋筋肉腫に 対する欧州研究グループのガイドラインと見な せると判断した。なお、この文書を文献 11 とし て添付する。
独国	ガイドライ ン名	英国と同様の状況
	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	
	仏国	ガイドライン名	英国と同様の状況
		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	
	加国	ガイドライン名	小児がんについては、米国と同じ診療がなされているため、割愛する。
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	調査したが客観的資料を発見できなかった。
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量	

	(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドライ ンの根拠論 文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

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

1) 文献検索方法（pubmedにてtopotecanをclinical trial, all childに限って検索）

小児腫瘍を対象とした（放射線治療との併用は除く）臨床試験もしくは薬物動態試験の数： 49 試験

小児造血器腫瘍： 4 試験（単剤 pI:1、単剤 pII:1、併用 pII:2）、

脳腫瘍： 6 試験（単剤 pII:3、内服単剤 pI/II:1、併用 pII:1、薬理：1）

小児固形腫瘍： 大量化学療法前処置開発： 2 試験

単剤 pI： 9 試験（内服：1、眼窩注入：1、薬理のみ：2）

単剤 pII： 8 試験（眼動注：1）

シクロホスファミド（CY）との併用 pI: 2 試験（内服：1）

CYとの併用 pII： 6 試験（再発2、window3、その他1）

CYとの併用 pIII： 1 試験

その他の薬剤との併用： 6 試験

以下は pII、pIII があり、再発治療の標準レジメンで使用されている 5 日間投与の方法を記載する。

<海外における臨床試験等>

1) 第 I 相+臨床薬理試験： 単剤の 5 日間連続投与での用量探索+薬物動態試験[1]（40 例）

1.4mg/m²を開始量とする増量試験。最大耐用量（MTD）は G-CSF 予防投与ない場合 1.4mg/m²、ある場合 2.0mg/m²。好中球減少、血小板減少の遷延が用量制限毒性（DLT）であり、非血液毒性は軽度嘔気のみ。

V_c10.5(±4.4)、V_d32.5(±11.3) l/m²、T_{1/2}4.5(±1.7)、Cl7.5(±2.7)l/h/m²

2) 第 I 相+臨床薬理試験： CY との併用で 5 日間連続投与（TC 療法）での用量探索+薬物動態試験[2]（33 例）

CY250mg/m² を 30 分で投与に 30 分で投与することを 5 日間続ける時の MTD 決定。0.6mg/m² を開始量として 0.75mg/m² の 2 段階。MTD は 0.75mg/m² で、G-CSF 予防投与で好中球減少が軽減可能のため推奨用量と決定。単剤同様血液毒性が DLT。非血液毒性で Grade3 以上はなし。CY 併用による薬物動態の影響なし。

3) 第 II 相試験：

① 小児がんに対する単剤 pII のまとめ

対象	投与法 (投与周期, G-CSF 使用)	投与量 (mg/m ² /d)	例数	奏効(割合)	有害事象
再発固形がん	30 分/回 5 日間投与 (21 日, 有)	2.0	141	34/141 cases (3 CR, 2 PR, 24 MR/SD)	H ₄ 83/341, N ₄ 221/341, T _{3,4} 162/341 コース 反復性発赤 16 人
再発固形がん	72 時間 (21 日, 有)	1.0 (後 1.3 に変更)	93	CR1、PR1、 SD8	骨髄抑制
再発固形がん	21 日間連続 (28 日, 無)	0.3	55	E 2/20、O 0/10 S 0/12	T ₄ 12/53 N ₄ 8/53 疲労 7/53
初発転移性 ユーイング 肉腫	30 分/回 5 日間投与 (21 日, 有)	2.0 (8 人) → 2.4 (28 人)	36	1PR、17PD	T ₄ 16/36 感染 _{3,4} 2 下痢 ₄ 1
初発ハイリ スク骨肉腫	30 分/回 5 日間投与 (21 日, 有)	3.0 (11 人) → 3.5 (15 人)	28	1PR、1MR	アレルギー ₄ 、皮膚 反応 ₃ 、嘔吐 ₄ が 1 人 Grade3/4、が 25% (詳細不 明)
初発ハイリ スク神経芽 腫	30 分/回 5 日間投与 (21 日, 無、 毒性出現時 有)	2.0	33	1CR、12PR、 9MR 4NR、7PD	骨髄毒性 軽度発疹 1 人、 肺炎 3 人

初発ハイリスク横紋筋肉腫	30分/回 5日間投与 (21日、無、 毒性出現時 有)	2.0 (増量許容 2.4)	48	2 CR, 20 PR, 4 MR, 6 NR, 14 PD	N _{3,4} 67%, H _{3,4} 33%, T _{3,4} 25%, 感染 _{3,4} 21%
再発固形がん	30分/回 5日間/週×2 週(21日、 有)	① 3.0 (AUC 80-120 ng· h/ml) ② 4.0 (AUC 120-180 ng·h/ml)	①11 ②18	① 3 PR (N1, M1, 卵巣癌 1) ②1 PR (N1)	感染 ₅ ①1 ②2, N ₄ 全、T ₄ ①の 2 例を除く全、下痢 ₃ ①1/.②5,発疹 ₂ ①7/.②1
初発ハイリスク神経芽腫	30分/回 5日間/週×2 週 (21日、有)	2.7 (0.95-3.8) (AUC 80-120 ng· h/ml)	30	17 PR, 2 MR, 8 NR /28	N ₄ 100%, T ₄ 100%,
初発予後不良髓芽腫/ PNET	4時間(10 人30分)/回 5日間投与 (21日、有)	3.2 (1.9-6.5) (AUC 120-160 ng·h/ml)	44	4 CR, 6 PR, 4 MR, 17 SD, 5 PD /36	N ₄ 90%以上, T ₄ 10%,発疹 ₃ 易刺 激性 ₃
腎芽腫 (再発、 予後不良初 発)	30分/回 5日間/週×2 週 (21日、有)	1.8 or 2.4 (AUC 80 ml·h/ml)	25 (再 発)	12 PR/ 25、 6 SD/ 25	骨髄抑制

② 再発例に対する TC 療法

横紋筋肉腫、神経芽腫、ユーイング肉腫いずれでも十分な奏効がみられた。再発神経芽腫では単剤の奏効は併用に比して低く、TC 療法が推奨される。骨肉腫については併用療法でのみ今後の適応検討といえる。

1. 多疾患の小児再発例 91 例を対象とした試験[3]： 83 例が評価可能であり、307 コースが施行された。奏効例は横紋筋肉腫で 10/15 例、ユーイング肉腫で 6/17 例、神経芽腫で 6/13 例。骨肉腫 2/18 例が部分寛解 (PR) (単剤 5 日間投与法の第 II 相で高用量 (3.5mg/m²) でも 1 例のみの部分寛解がみられたのみで、単剤は無効とされる)。その他 1 例の PR、PR にはならないものの 23 例に縮小反応がみられ、17 例が増悪無しで一定期間を過ごせた (SD)。SD で 3 コースが中央値、PR 以上で 6 コースが中央値。Grade3 以上の血液毒性は 3 系統とも半数程度に出現。
2. 再発・抵抗性神経芽腫に対する単剤と TC 療法の 119 例を対象と

したランダム化第 II 相（神経芽腫では後治療は生存に大きく寄与するため、この後治療による交絡を調整することを前提としたデザインを採用）： 単剤は 5 日間投与法の推奨用量 1 日 1 回 2mg/m² で実施。単剤 11/59 例(19%)、併用療法 18/57 例(32%)の奏効。毒性は変わりなく、無増悪生存は併用療法で有意に良好で、生存には違いがなかった。後療法を調整しても生存には違いはなかった。

3. ユーイング肉腫に対して同じレジメンでの調査研究（49 例）
16/49 (32.6%)が部分寛解、13/49 (26.5%)が SD、14/49 (28.6%)が増悪。

③ 初発例に対しての TC 療法（window 第 II 相、2 コース）。

神経芽腫では単剤も同程度の奏効がみられるが、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫をふくめ初発例では TC 療法は 5-7 割の奏効がみられ、標準治療と変わらない効果が認められる。以上をうけ、横紋筋肉腫は第 III 相が実施され（下記）、ユーイング肉腫は米国で第 III 相実施中。すでに神経芽腫は初発時治療に組み入れられている。

1. IV 期神経芽腫に対してのパクリタキセル単剤、トポテカン単剤、TC 療法の window ランダム化第 II 相試験[4]（102 例、適格 100 例）
単剤は 2.0mg/m²/回 5 日間投与で実施。mixed response (MD) も含めた奏効は、単剤 67%、併用 76%、パクリタキセル 25%。Grade3,4 の骨髄抑制は単剤、併用に多くみられたが両者は同程度。生存、無増悪生存にはどのレジメンも影響しなかった。
2. 転移性横紋筋肉腫に対して TC 療法 2 コースの window 第 II 相試験 [5]（61 例）
完全寛解 (CR) 2 例（3%）、PR26 例（43%）、縮小が認められた例 14 例（23%）、反応無し 6 例（10%）。奏効は 47%。5%以上の例で Grade3 以上がみられた有害事象は白血球減少（52%）、好中球減少（50%）、貧血（37%）、血小板減少（22%）、感染（17%）、脱毛（7%）、嘔気（7%）
3. 転移性ユーイング肉腫に対しての単剤と TC 療法の window 第 II 相試験[6]（117 例、110 適格）
単剤、TC 療法を順に奏効検討するデザインで実施。単剤は 3/36 例（8%）で PR。16/36 例が SD、17PD。Grade4 の好中球減少 16 例、血小板減少 1 例、Grade3 の感染 1 例、Grade4 の下痢 1 例。
TC 療法では 40 例中 37 例が評価対象。PR21 例（57%）、4 例 MD を含む 15 例が SD、1 例のみが PD。14/71 コースで Grade3 以上の好中球減少、Grade3 の好中球減少は 4 コース、Grade3 の感染は 2 コース、Grade3 以上の血小板減少は 5 コースでみられた。

4) 第 III 相試験： ハイリスクの横紋筋肉腫に対しての標準治療（VAC 療法）に対しての VTC 療法（TC 療法+ビンクリスチン 1.5mg/m²を 1 日目に 1 回静注）の優越性試験[7]。

VTC 療法の優越性は証明できなかったが、以下のように有効性エンドポイントに対しての推定値に変わりなく、イホスファミド+エトポシド+ビンクリスチン（VIE 療法）と同様、初発時代替療法としての位置づけを得た。ただし、VIE は非血液毒性、2 次がんの問題があるため優先される。

結果：264 例 VAC、252 例が VTC と VAC の交替療法（VAC/VTC）に登録。頭蓋内浸潤例はランダム化対象外。層別因子は組織型、病期、リスク群、年齢。4.3 年の追跡期間（中央値）で、4 年の無イベント生存（2 次がんもイベントとする無増悪生存期間、主要評価項目）は VAC 群で 73%、VAC/VTC 群で 68%と違いはなかった。2 次がん発生数も群間に違いは無かった。毒性は好中球減少性発熱（FN）、貧血、感染、白血球減少、好中球減少、血小板減少が 5 割以上にみとめられ、FN のみ VAC に多い傾向（85%（VAC/VTC 78%）P=0.04）があった。

<日本における臨床試験等>

1) 日本における臨床試験報告は米国臨床腫瘍学会（ASCO）での発表のみ（第 II 相中。高度医療申請中）[8]。

試験デザイン： 第 I/II 相試験+薬物動態試験の多施設試験

第 I 相： トポテカンとイホスファミドの投与における最大耐用量（MTD）と毒性プロファイルを得ることがエンドポイント。トポテカン 0.6mg/m²、イホスファミド 1.2g/m²を 5 日間連続、21 日ごとに繰り返すレジメンに決定。血液毒性以外の Grade3 以上の毒性はなし。Grade4 の血液毒性は 15%の出現確率。

第 II 相： 無効中止判断のための中間解析を 1 度含む 2 ステージデザイン。4 コースの治療完遂割合がエンドポイント。中間解析では無効中止とはならず。

2) 本邦での臨床実態について：

公表論文としての報告はない。国際学会発表は以下。

① 国立がん研究センターでの調査研究[9]

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

1) メタ・アナリシスは存在しない

2) 総説：2000 年代半ばまでの総説は、開発中の有望な薬剤としての記述しかない。2010 年にはユーイング肉腫に関する総説がある。これでは TC 療法がイリノテカンとテモゾロミド併用療法と同様に有効であることが記載されている[10]。

(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>

principles and practice of pediatric oncology 第6版（世界で最も信頼される網羅的な教科書）

神経芽腫、横紋筋肉腫、髄芽腫、腎芽腫に有効で、Window 第II相の結果により確認されていることが多いことが特記されている。

<日本における教科書等>

日本には小児がん再発治療に関する標準的な薬物療法を記載した教科書がない。

(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) NCI-PDQ : neuroblastoma のハイリスクの標準治療（「standard treatment options」）には「使用薬剤はシクロホスファミド、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、トポテカン」と記載されている。
- 2) NCI-PDQ : neuroblastoma の初発時ハイリスクであった例の再発の治療として「トポテカンとシクロホスファミドとの併用療法かエトポシドをさらに加えた3剤レジメンが用いられる」と記載がある。
- 3) NCI-PDQ : Ewing sarcoma の再発時の標準治療として「シクロホスファミドとトポテカン併用療法、イリノテカンとテモゾロミド併用療法が有用である」と記載がある。
- 4) NCI-PDQ : Rhabdomyosarcoma の再発時の治療として「以下の標準的化学療法レジメンが使用されている」として「シクロホスファミド、トポテカン併用療法」と記載がある。

<日本におけるガイドライン等>

小児がん再発治療に関する標準的な薬物療法を記載した学会等からのガイドラインは本邦にはない。

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

(1) に記載した試験が進行中である以外には臨床試験成績はない。
実地臨床ではシクロホスファミドとの併用療法が再発小児腫瘍に対しての第一選択レジメンの一つとして広く用いられている。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

難治性小児悪性固形腫瘍

<要望用法・用量について>

シクロホスファミドなどとの 2 剤併用療法の一剤として 1 日 1 回 0.6-0.75mg/m² を 5 日間連日点滴常駐し、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ものとする。

根拠：

シクロホスファミドとの併用以外は、同系統のイホスファミドをのぞき、早期試験しかみられず、安全性、有効性に関しての情報が限定されているため、以上のように要望した。

<臨床的位置づけについて>

現在適応となっている薬剤はほとんどが初発治療として使用されており、再発治療としての標準的なレジメンは（初発時に用いられていない場合）イホスファミド+エトポシド±カルボプラチンがあげられるのみである。実地臨床では本薬剤とエンドキサン（イホスファミド）の併用療法、イリノテカンを含む治療が用いられる。そのため本薬剤が承認された場合、未使用薬を含む治療法となるため、再発治療の標準レジメンの一つとなる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

(1) のトポテカンとイホスファミドの併用療法第 I/II 相試験を高度医療下で終了する。有効性が確認できればその情報を元に公知申請を目指す。

トポテカン+シクロホスファミド併用療法については欧米の試験で再発例に対しては十分な情報が存在していることと、国内での臨床試験実施はすでに実地臨床となっており、開発意義はないことから資金的な確保も含め、実現が難しい。必要であれば調査研究を検討する。

5. 備考

<その他>

- 1) 推定患者数： 小児の悪性固形腫瘍の年間発生数は 500 人に満たない(小児慢性特定疾患研究事業)。そのうちの 1/3~半数が難治性と考えられるため、年間 150-250 人が潜在的な適応と思われる。

6. 参考文献一覧

1. Tubergen, D.G., 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(4): p. 352-61.
2. Saylor, R.L., 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**(3): p. 945-52.
3. Saylor, R.L., 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**(15): p. 3463-9.
 4. Kretschmar, C.S., 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**(20): p. 4119-26.
 5. Walterhouse, D.O., 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**(8): p. 1398-403.
 6. Bernstein, M.L., 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): p. 152-9.
 7. Arndt, C.A., 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**(31): p. 5182-8.
 8. Kawamoto, H., et al., *Dose-finding study by continuous reassessment method (CRM) for topotecan (TT) in combination with ifosfamide (IF) as a second-line therapy for pediatric solid cancer: Preliminary report of phase I/II study.* ASCO Meeting Abstracts, 2010. **28**(15_suppl): p. 9546.
 9. Hosono, A., et al. *EFFICACY AND SAFETY OF TOPOTECAN AND CYCLOPHOSPHAMIDE COMBINATION FOR ADOLESCENTS AND YOUNG ADULT WITH REFRACTORY OR RELAPSED SMALL-ROUND CELL SARCOMA.* in *CTOS.* 2009.
 10. Karosas, A.O., *Ewing's sarcoma.* Am J Health Syst Pharm, 2010. **67**(19): p. 1599-605.
 11. RMS 2005: A protocol for non-metastatic rhabdomyosarcoma. STS 2006 04.