

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児がん学会・日本小児血液学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	3位 (全 8 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	イソトレチノイン (isotretinoin)
	販売名	Roaccutane / Accutane
	会社名	Roche (中外製薬)
	国内関連学会	日本小児がん学会・日本小児血液学会 (選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	神経芽腫 (高リスク)
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	160mg/m ² /day 分2 経口投与 14日間投与し14日間休薬 28日を1サイクルとして繰り返す。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <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 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患	

<p>(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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>高リスク神経芽腫に対しては化学療法、放射線療法、手術療法、造血幹細胞移植などの既存の治療手段を用いても長期生存は 40%に達しない予後不良の疾患である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" 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"/> 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>米国において高リスク神経芽腫に対して大量化学療法及び自家造血幹細胞移植後の後療法として、イソトレチノイン投与が生存率向上に寄与することが第Ⅲ相試験により証明されており、標準治療と位置付けられている。</p>
<p>備考</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</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Accutane (HOFFMANN LA ROCHE)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>重症・難治性結節性ざ瘡</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>1 日体重 1kg あたり 0.5~1.0mg を 2 分割、食事と一緒に内服する、15~20 週間</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td>催奇形性が強いため、妊婦および妊娠可能性のある女性には禁忌</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>不明</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>不明</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> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)		米国	販売名 (企業名)	Accutane (HOFFMANN LA ROCHE)	効能・効果	重症・難治性結節性ざ瘡	用法・用量	1 日体重 1kg あたり 0.5~1.0mg を 2 分割、食事と一緒に内服する、15~20 週間	備考	催奇形性が強いため、妊婦および妊娠可能性のある女性には禁忌	英国	販売名 (企業名)	不明	効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)	不明	効能・効果		用法・用量		備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)																														
米国	販売名 (企業名)	Accutane (HOFFMANN LA ROCHE)																													
	効能・効果	重症・難治性結節性ざ瘡																													
	用法・用量	1 日体重 1kg あたり 0.5~1.0mg を 2 分割、食事と一緒に内服する、15~20 週間																													
	備考	催奇形性が強いため、妊婦および妊娠可能性のある女性には禁忌																													
英国	販売名 (企業名)	不明																													
	効能・効果																														
	用法・用量																														
	備考																														
独国	販売名 (企業名)	不明																													
	効能・効果																														
	用法・用量																														
	備考																														

	仏国	販売名（企業名）	不明
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	AC CUTANE ROCHE (HOFFMANN LA ROCHE LIMITED)
		効能・効果	・重症結節性ざ瘡／炎症性ざ瘡 ・集簇性ざ瘡 ・難治性ざ瘡
		用法・用量	・初期治療：1日体重1kgあたり0.5mgを1回または2分割、食事と一緒に内服する、2~4週間 ・維持療法：1日体重1kgあたり0.1~1mg（最大2mg/kg）を1回または2分割、食事と一緒に内服する、計12~16週間
		備考	妊婦には禁忌
	豪国	販売名（企業名）	Roacutane (Roche Products Pty Limited)
		効能・効果	重症嚢胞性ざ瘡
		用法・用量	・初期治療：1日体重1kgあたり最大0.5mgを1回または2分割、食事と一緒に内服する、2~4週間 ・維持療法：1日体重1kgあたり最大1mgを1回または2分割、食事と一緒に内服する、計16週間
		備考	妊婦には禁忌
	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に下線）	
米国	ガイドライン名	①National Cancer Institute (NCI): Neuroblastoma Treatment (PDQ®) ②UpToDate 19.2	
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	①高リスク神経芽腫の治療 - 標準的な治療選択肢 高リスクに分類された神経芽腫患者には、まず高用量の多剤併用化学療法による寛解導入療法を行う。通常寛解導入療法では、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、ドキシソルピシン、エトポシド、トポテカンがよく使用される。 （中略） 化学療法による腫瘍縮小後は、原発巣の切除が通常試み、その後大量化学療法と自家造血幹細胞移植を行う。また、原発巣に関しては全摘	

		<p>出の可否に関わらず、放射線照射を行うべきである。最後に、<u>13-cRAの内服治療を6か月間行う。自家造血幹細胞移植、13-cRAともに、高リスク神経芽腫の治療成績向上に寄与している。</u></p> <p>②神経芽腫の治療と予後 <u>高リスク群 - 治療の最後を締めくくるのは、13-cRAによる腫瘍細胞の分化誘導効果による微小残存病変の除去である。</u> イソトレチノイン: 小児における薬剤情報 小児: 神経芽腫における維持療法: <u>160 mg/m²/day 2分割投与 28日ごとに14日間連続投与する (Matthay, 1999)</u></p>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	160mg/m ² /day 分2 経口投与 14日間投与し14日間休薬 28日を1サイクルとして繰り返す。
	ガイドラインの根拠論文	1) Matthay KK, et al.: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med 341 (16): 1165-73, 1999. 2) Matthay KK, et al.: Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. J Clin Oncol 27 (7): 1007-13, 2009.
	備考	
英国	ガイドライン名	National Cancer Institute (NCI): Clinical trials (PDQ®); Phase III Randomized Study of Induction Chemotherapy With or Without Filgrastim (G-CSF) Followed By Surgery, Myeloablative Therapy, and Radiotherapy With Isotretinoin With or Without Monoclonal Antibody Ch14.18 in Patients With High-Risk Neuroblastoma
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	高リスク神経芽腫患者を対象とした第Ⅲ相試験。全例で維持療法としてイソトレチノイン内服が行われる。
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>患者には、イソトレチノインを経口で、1日2回、14日間連続で投与する。これを28日ごとに6コース繰り返す。</u>
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	欧米では神経芽腫をはじめとした小児悪性腫瘍患者は、ほぼ全例が臨床試験に入って治療を受ける状況であるため、第Ⅲ相試験の標準アームとしてイソトレチノイン治療が含まれていることをもって、同薬剤が標準的に使用されている状況を示しているものとして、ここに記した。
独国	ガイドライン	National Cancer Institute (NCI): Clinical trials (PDQ®); Randomized Study of Standard Induction

		ン名	Chemotherapy Versus Topotecan Hydrochloride-Containing Induction Chemotherapy Followed by Myeloablative Autologous Stem Cell Transplantation and Consolidation Therapy With Isotretinoin in Pediatric Patients With High-Risk Neuroblastoma
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	高リスク神経芽腫患者を対象とした第Ⅲ相試験。 <u>全例で維持療法としてイソトレチノイン内服が行われる。</u>
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<u>イソトレチノイン: 自家造血幹細胞移植の30日後より開始する。イソトレチノインを1日1回、14日間内服し、これを28日ごとに6コース繰り返す。その3か月後より、更に3コースイソトレチノインの投与を行う。</u>
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	欧米では神経芽腫をはじめとした小児悪性腫瘍患者は、ほぼ全例が臨床試験に入って治療を受ける状況であるため、第Ⅲ相試験の標準アームとしてイソトレチノイン治療が含まれていることをもって、同薬剤が標準的に使用されている状況示しているものとして、ここに記した。
	仏国	ガイドライン名	英国と同様
		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	米国と同様
		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)	

		所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	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>

1) PubMed で過去 20 年間（1991-2011）のシステミックな文献検索を行った結果（用語：neuroblastoma、13-cis-retinoic acid、isotretinoin、clinical trials）、27 件の文献が検索された。この中から、実際に神経芽腫に対してイソトレチノインの有効性および安全性について前向きに検証した臨床試験およびその関連文献を最終的に 5 件採用した。

<海外における臨床試験等>

1) Villablanca JG., et al. Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. J Clin Oncol 13:894-901, 1995

【概要】小児神経芽腫を対象とした 13-cis-retinoic acid（以下 13-cRA）の第 I 相試験。

【対象】2-12 歳の神経芽腫患者 51 例

【方法】骨髄移植後に 13-cRA の経口間歇的投与（14 日間投与、14 日間休薬）を行い、最大耐用量（MTD）、毒性、薬物動態を評価した。13-cRA は 100mg/m²/日（2 分割投与）から開始し、用量規制毒性（DLT）が出現するまで、最大 200mg/m²/日まで増量するス

ケジュール。

【結果】 MTD:160mg/m²/日、主な DLT は高カルシウム血症であった。血清中のピーク値は 7.4±3μM で、トラフ値は 4.0±2.8μM であった。

2) Khan AA., et al. Pharmacokinetic studies of 13-cis-retinoic acid in pediatric patients with neuroblastoma following bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 39:34-41, 1996

【概要】 13-cRA 第 I 相試験 (文献 1)) の薬物動態の結果報告。

【結果】 1 日投与量 100-200mg/m²/日でのピーク血清濃度は 4.9-8.9μM。平均半減期は 1.0 - 5.8 時間。MTD である 160mg/m²/日での平均ピーク血清濃度は 7.2+/-5.3μM。

3) Matthey KK., et al . Treatment of High-Risk Neuroblastoma with Intensive Chemotherapy, Radiotherapy, Autologous Bone Marrow Transplantation, and 13-cis-Retinoic Acid. *N Engl J Med* 341:1165-1173, 1999

→米国 NCI Neuroblastoma Treatment PDQ の引用文献

【概要】 Children's Cancer Group (CCG)によって行われた第Ⅲ相前方視的無作為化比較試験 (RCT)。CCG-3891 試験。

【対象】 1~18 歳の進行神経芽腫患者

【方法】 大量化学療法および自家骨髄移植の群と通常化学療法の RCT (1st randomization) と、予定された化学療法または自家骨髄移植終了後に、病変の進行がない患者を対象に 13-cRA の投与群と非投与群との RCT (2nd randomization) が行われた。13-cRA の投与方法は 160mg/m²/日 分 2 経口投与で、14 日間投与し 14 日間休薬 28 日を 1 サイクルとして 6 サイクル投与された。腫瘍評価項目は 3 年無イベント生存率 (EFS)

【結果】 13-cRA に関して、投与群 (130 例) で非投与群 (128 例) に比べ 3 年 EFS が良好であった。(46±6% vs 29±5%, P=0.027)。残存腫瘍がみられた症例に関しては一律に 13-cRA が投与されているが効果はみられていない。Grade3~4 の毒性として肝酵素上昇 2%、腎障害 2%、胃腸障害 2%、皮膚障害 2%、感染症 12%、高カルシウム血症 1% が 13-cRA 投与群においてみられている。

【結論】 13-cRA は化学療法や移植後に進行期でない患者において有効である。

・治療レジメ : 2nd randomization

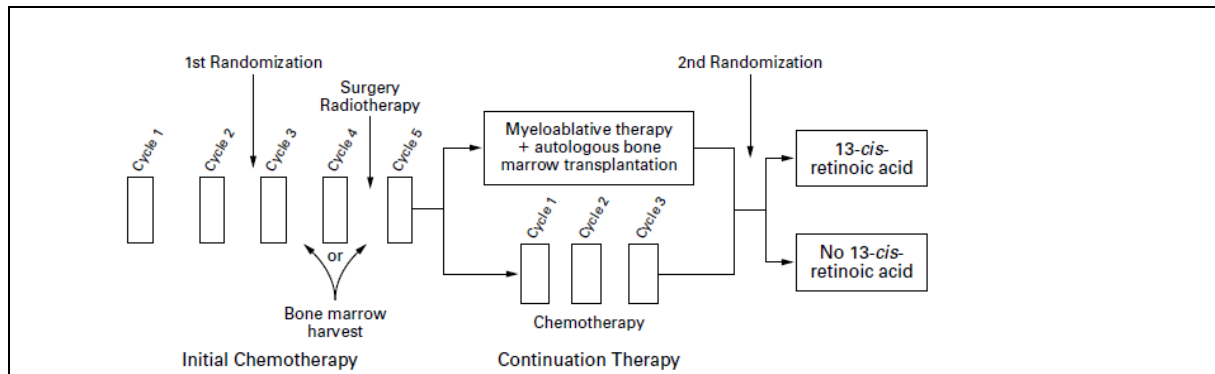
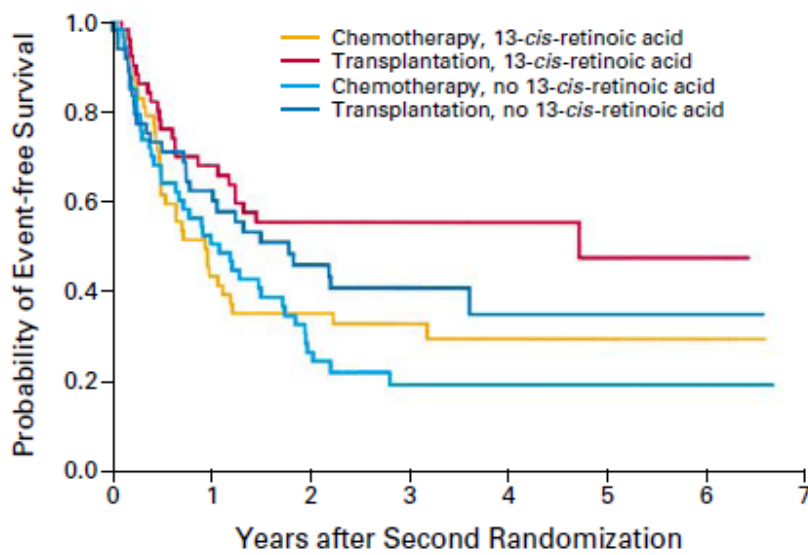


Figure 1. Treatment Regimens.
The conditioning regimen for autologous bone marrow transplantation consisted of carboplatin, etoposide, melphalan, and total-body irradiation. Details of the chemotherapy regimens are given in the Methods section.

- ・ 前治療の種類に関わらず 13-cRA は有効であった。

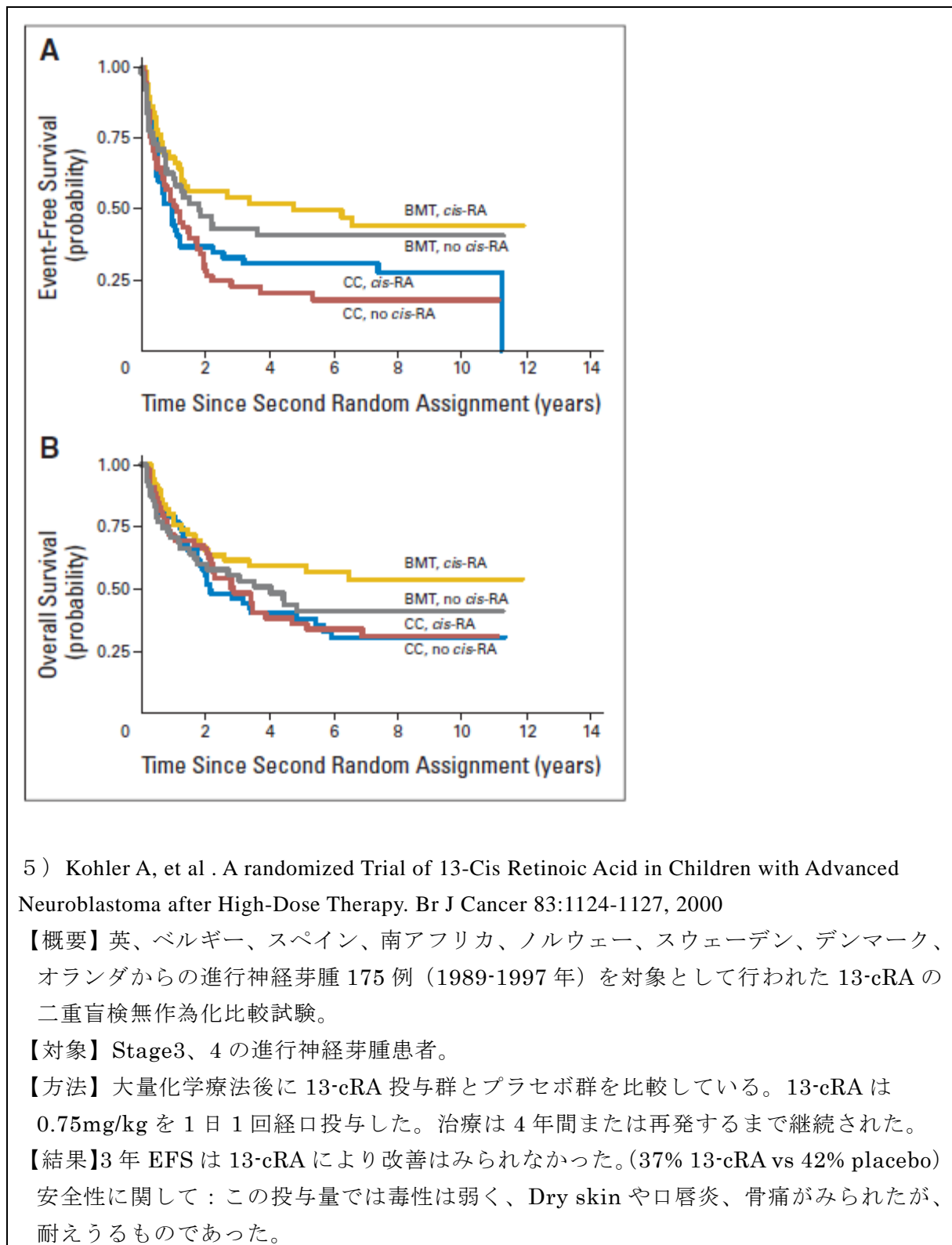


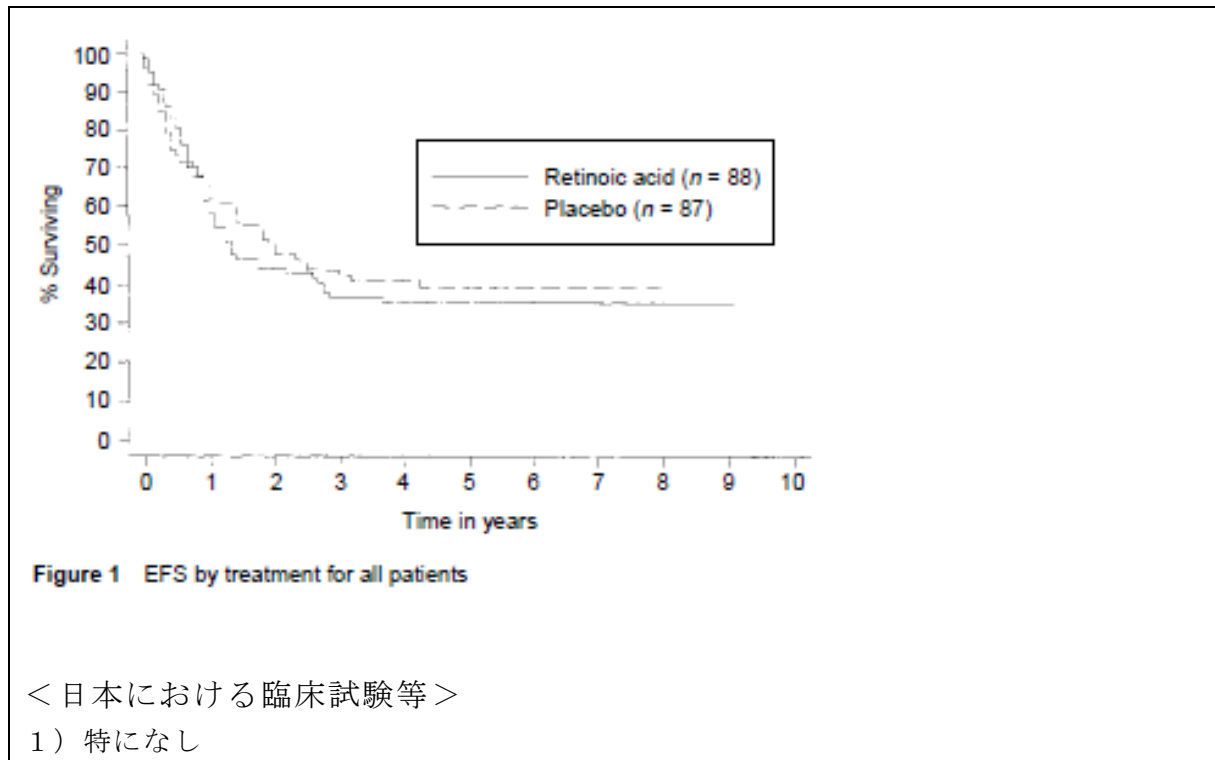
4) Matthay KK, et al . Long-Term Results for Children with High-Risk Neuroblastoma Treated on a Randomized Trial of Myeloablative Therapy Followed by 13-cis-Retinoic Acid: A Children’s Oncology Group Study. J Clin Oncol 27:1007-1013, 2009

→米国 NCI Neuroblastoma Treatment PDQ の引用文献

【概要】 CCG-3891 試験（上記文献 3）の長期予後について検討したもの。

【結果】 13-cRA 投与で 5 年 OS の改善がみられている。移植後に 13-cRA 投与した群で最も良好な 5 年 OS が得られている。





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

1) Wager LM, et al. New Therapeutic Targets for the Treatment of High-Risk Neuroblastoma. J. Cell. Biochem. 107: 46-57, 2009

【概要】高リスク神経芽腫について、現在進行中の臨床試験や、新規薬剤についてまとめている。このなかでレチノイド製剤について述べている部分では CCG-3891 試験（参考文献3）が報告されて以降、高リスク神経芽腫に対する大量化学療法後の 13-cRA の投与は標準治療となっていると述べている。その効果を得るためには適切な投与量と、適切な対象患者の選択が重要であると述べている。また今後の方針として 13-cRA の認容性の高さから、他剤（anti-GD2 antibody や histone deacetylase inhibitor SAHA）との併用での臨床試験が行われており、また Fenretinide など、より効果が期待できるレチノイド製剤の開発が進行していることが述べられている。

2) Maris JM, et al. Neuroblastoma. Lancet 369 : 2106-20, 2007

【概要】神経芽腫についてまとめられたレビュー。レチノイド製剤について多くは述べられていないが、13-cRA は毒性の低い効果の期待できる治療であり高リスク神経芽腫の治療に重要であると述べられている。

3) Reynolds CP, et al. Differentiating Agents in Pediatric Malignancies: Retinoids in Neuroblastoma. Curr Oncol Rep 2:511-8, 2000

【概要】高リスク神経芽腫に対するレチノイド製剤の効果についてまとめた文献。13-cRA に関しても詳細に述べられている。基礎実験や臨床試験の結果から用量設定、High-Dose Pulse 13-cRA の有効性、ATRA との効果の比較、第Ⅲ相試験 CCG-3891（参考文献3）

について述べられている。毒性については皮膚の問題が最も多く大部分の患者に認められるが、Grade3以上は2%のみであり多くはない。皮膚障害を最小限にするために直射日光を避け、口唇にビタミンEを塗り、保湿剤を使用することを指示療法として勧めている。

13-cRA はランダム化比較試験で微小残存病変に対する有効性が示されたが、13-cRA に反応しない患者は多い。大量化学療法後に 13-cRA が有効であったことを考えれば、理論的には大量化学療法後に何らかの治療を追加すれば効果が得られる可能性がある。そのうちの1つとしてモノクローナル抗体を用いるものがある。また別のアプローチとして細胞障害性のレチノイン製剤である Fenretinide があり、基礎実験では 13-cRA 抵抗性の神経芽腫細胞に対しても効果が得られている。これらのアプローチでより高い EFS が得られるか評価するランダム化比較試験が必要である。

(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) Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition

編者 : Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF
Saunders

p.2137-2140 Neuroblastoma: 高リスク神経芽腫に対する標準治療、すなわち寛解導入化学療法後の大量化学療法と自家移植、移植後1年間の 13-cRA 後治療により 50%の5年 EFS が達成されており、自家移植または 13-cRA 後治療を行わなかった場合の5年 EFS 20%と比較して有意に優ることが、CCG-3891 試験結果(参考文献3))に基づいて記載されている。

2) Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th edition

編者 : Pizzo PA, Poplack DG
Lippincott Williams & Wilkins

p.886-922 Neuroblastoma: 高リスク神経芽腫に対する大量化学療法と自家移植後の微小残存腫瘍に対して、参考文献1)に基づいて 13-cRA の第I相試験での MTD が今回要望の用法・用量であり、参考文献3)に基づいて、第III相試験において同用法・用量での 13-cRA 投与が有意に EFS の向上につながったことが記載されている。

3) Neuroblastoma

編者 : NAI-KONG V. CHEUNG, SUSAN L. COHN
Springer

p243-256 Differentiation and Retinoids :

p249-250 13-cis-retinoic acid :

CCG の 28 例の治療抵抗性の神経芽腫を対象とし 100mg/m²/day の 13-cRA を投与した第II相試験では 2 例に効果がみられ、その主な毒性は皮膚乾燥、口腔粘膜乾燥、口唇炎、口唇

の亀裂、結膜炎、高トリグリセリド血症であった。

神経芽腫に対して 13-cRA の効果を得るためには 5~10 μ M の薬剤濃度が必要である。骨髄移植後の患者における第 I 相試験では MTD は 160mg/m²/day で dose limiting toxicity は高カルシウム血症であった。血清中のピーク値は 7.4 \pm 3 μ M で、トラフ値は 4.0 \pm 2.8 μ M であった。

13-cRA と ALL-trans retinoic acid (ATRA) との直接の比較はなされていないが、臨床的に得られる薬剤濃度では神経芽腫の cell line に対する形態学的な分化や成長停止効果においては 13-cRA が ATRA よりも優れており、また MYCN 遺伝子の発現を抑える効果もみられる。13-cRA は Retinoic acid 受容体に対する結合力は劣るが、腫瘍細胞内では高い濃度を得られるようである。

13-cRA の高リスク神経芽腫患者におけるランダム化 phase III 試験が行われており、CCG-3891 (文献 3)) で (160mg/m²/day 分 2 2 週間投与し 2 週間休薬を 6 サイクル) 化学療法後に存存腫瘍のみられない症例に対し効果があったことが述べられている。その一方で 1989 年に始まった European NB Study Group (ENSG) の大量化学療法後に寛解を得た進行神経芽腫に対する 13-cRA (0.75mg/kg/day 4 年間または再発するまで継続) のランダム化比較試験 (文献 5)) では 13-cRA の効果はみられなかった。これらの結果から抗腫瘍薬として 13-cRA を用いる場合には十分な血中濃度が必要であることが示された。

4) Evidence-Based Pediatric Oncology second edition

編者: Pinkerton R, Shankar AG, Matthay K

Blackwell Publishing

p93-114 Neuroblastoma

p97-98 Minimal residual disease

大量化学療法を行い CR となった患者でも再発がみられることは、大量化学療法でも消すことが出来ない微小残存病変の存在を示唆する。13-cRA が大量化学療法後の患者において EFS を改善したと CCG-3891(文献 3))のデータをもとに述べている。

また ENSG からの報告 (文献 5)) をもとに低用量では効果が得られないと述べている。

また CCG と ENSG の結果の違いの原因として考えられるものとして 13-cRA 投与開始時期が ENSG では遅いことが挙げられている。

COG は現在 13-cRA の投与開始時期をより早めている。更に微小残存病変を少なくするために European HR-ESIOP trial と COG trial では 13-cRA に anti-GD2 抗体を大量化学療法後にランダム化して併用する試験を行っている (参考文献 6))。

<日本における教科書等>

1) 新臨床腫瘍学

編者: 日本臨床腫瘍学会

南江堂

p.575-576 神経芽腫

CCG-3891 試験の報告（参考文献3）を引用し、維持療法における 13-cRA が有意に予後を改善させたこと、我が国では未承認であることが記載されている。

（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) 米国 National Cancer Institute (NCI)

Neuroblastoma Treatment (PDQ®)

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/neuroblastoma/HealthProfessional/page7>

【記載内容】

維持療法における 13-cRA の 6 か月間の投与が高リスク神経芽腫の予後を改善することが記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1)

（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) 本剤は比較的安価な内服ビタミン誘導体薬であるため、我が国でも日常的に個人輸入による使用が行われているが、その使用実態と日本人における有効性・安全性データを示した大規模な報告はなく、症例報告にとどまる。

2) 医中誌で過去 20 年間（1991-2011）のシステミックな文献検索を行った結果（用語：神経芽腫、イソトレチノイン）、15 件の症例報告が検索された。この中から、症例が重複している 3 件と総説の 1 件を除き、最終的に 11 件採用した。

①大原信一郎ら．中枢神経再発後、長期生存している Stage 4 神経芽腫の 1 例．小児がん 48 巻 1 号；17-22；2011.
→福島県立医科大学において、初発時の治療で、自己末梢血幹細胞移植併用大量化学療法後に 13-cRA を使用。

②山下達也ら．再発又は治療抵抗性進行神経芽腫に対する 13-cis retinoic acid の意義．小児がん 47 巻；245；2011 第 26 回小児がん学会報告
→兵庫県立こども病院にて、2002 年 4 月～2010 年 1 月の間に 7 例の治療抵抗性進行神経芽腫に対して 13-cRA を投与した（160mg/m²/day 分 2 経口投与、14 日間投与し 14 日間休薬、28 日を 1 サイクルとして 6 コース繰り返す）。7 例中 6 例で無増悪生存、4 例で grade 3 以上の高カルシウム血症を認めた。

③中村こずえら．MYCN 高増幅の神経芽腫病期 4S の長期生存例．小児がん 46 巻 3 号；331-326；2009 年
→帝京大学において stage 4S の 3 か月女児に 2 回目の自家末梢血幹細胞移植後に 13-cRA を 6 か月行った。

④青木良則ら．最近当科で経験した 1 歳以上の神経芽腫 stage 4 の 10 例．小児がん 46 巻 2 号；184-189；2009 年
→東京大学において 2003 年以降に治療を行った stage 4 の神経芽腫 10 例についての報

告。大量化学療法、放射線治療後に 13-cRA が半年間行われたことが、記載されている。

⑤Mugishima H, et al. Hypercalcemia induced by 13 cis-retinoic acid in patients with neuroblastoma. *Pediatr Int*; 50;235-7, 2008.

→日本大学板橋病院の 2 症例についての報告。7 歳の stage III 神経芽腫に対して 13-cRA を 400mg/m²/日を 1 回、40mg/m²/日を 7 日連続投与したところ、高カルシウム血症が出現。3 歳の stage 4 神経芽腫に対して 13-cRA を 130mg/m²/日 14 日投与、14 日休薬を 6 回繰り返した後、無症候性の高カルシウム血症を認めた。

⑥田中洋充ら. 13-cis-retinoic acid 投与で経過観察中の神経芽腫 stage IVA の 1 例. *日本小児科学会雑誌* 109 巻 7 号 ; 856;2005

→国立札幌病院からの症例報告。

⑦朴永東ら. 進行神経芽腫に対する double megatherapy の経験. *小児がん* 40 巻 2 号 ; 177-181;2003

→奈良県立医科大学における stage IV の進行神経芽腫 4 症例についての報告。2 症例に対して幹細胞移植後に 13-cRA を投与し、3 年間無再発生存中。

⑧奈良千春ら. 13-cis-retinoic acid 投与で経過観察中の生後 3 か月発症右副腎原発神経芽腫 stage IVA の 1 例. *小児がん* 38 巻 3 号;482;2001

→東邦大学からの症例報告。

⑨木本裕朗ら. 神経芽腫患者における 13-cis-retinoic acid の TDM. *TDM 研究* 18 巻 2 号 ; 201-202;2001

→山口大学からの報告。

⑩力石健ら. 末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 後、13-cis-retinoic acid (RA) を投与した進行神経芽腫の 2 例. *日本小児科学会雑誌* 104 巻 10 号;1058;2000

→東北大学からの症例報告。

⑪Inamo Y, et al. A case of growth failure caused by 13-CIS-retinoic acid administration after bone marrow transplantation for neuroblastoma. *Endocr J*;46;Suppl:S113-5;1999

→日本大学からの報告. 自家骨髄移植後に 8 歳時より 13-cRA を内服した神経芽腫の女兒。成長障害について報告。

(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) 寛解導入化学療法・自家造血幹細胞移植・放射線治療等の集学的治療終了後の維持療法におけるイソトレチノイン投与が高リスク神経芽腫の予後を有意に改善することが、米国での第Ⅲ相試験 CCG-3891 (参考文献 3) の結果明らかになって以降、米国ではもちろんのこと、ヨーロッパにおいても標準治療として位置付けられているのが現状である。

< 要望用法・用量について >

1) 米国での CCG-3891 試験 (文献 1)、160mg/m²/day 分 2 2 週間投与し 2 週間休薬を 6 サイクル) ではイソトレチノインが高リスク神経芽腫の生存率向上に寄与したのに対し、1989 年に始まった European NB Study Group (ENSG) の大量化学療法後に寛解を得た進行神経芽腫に対してより低用量でのトレチノイン (0.75mg/kg/day 4 年間また

は再発するまで継続)のランダム化比較試験(文献3))を行ったが効果はみられなかった。これらの結果から抗腫瘍薬として用いる場合には十分な血中濃度が必要であることが示され、CCG-3891の原法が標準的用法・用量として位置付けられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 高リスク神経芽腫に対しては現在化学療法、放射線療法、手術療法、大量化学療法などが多くの手段を用いても長期生存は40%に達しない予後不良の疾患である。低い毒性で、ある程度の生存率の改善が証明されているシストレチノインの導入は、我が国の神経芽腫患者の予後を改善することは疑いない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 用量固定のフェーズII試験(医師主導治験)

イソトレチノインは本邦では未承認薬であることから、製造販売元になっていただける製薬会社と共同して、薬剤を輸入等により入手し、医師主導治験を行う。本剤は欧米においてはすでに高リスク神経芽腫に対する標準治療薬として位置付けられていることから、用量を固定し、神経芽腫患者を対象に有効性および安全性を検証する。

5. 備考

<その他>

1) 神経芽腫は我が国では白血病、脳腫瘍に次ぐ3番目に多い小児悪性腫瘍疾患であり、年間150-200例の発症と推定される。更に、イソトレチノイン治療の対象となる進行神経芽腫に限ると、年間50-70例の発症と推定される。

6. 参考文献一覧

- 1) Villablanca JG., et al. Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. J Clin Oncol 13:894-901, 1995
- 2) Khan AA., et al. Pharmacokinetic studies of 13-cis-retinoic acid in pediatric patients with neuroblastoma following bone marrow transplantation. Cancer Chemother Pharmacol 39:34-41, 1996
- 3) Matthay KK., et al. Treatment of High-Risk Neuroblastoma with Intensive Chemotherapy, Radiotherapy, Autologous Bone Marrow Transplantation, and 13-cis-Retinoic Acid. N Engl J Med 341:1165-1173, 1999
- 4) Matthay KK., et al. Long-Term Results for Children with High-Risk Neuroblastoma Treated on a Randomized Trial of Myeloablative Therapy Followed by 13-cis-Retinoic Acid: A Children's Oncology Group Study. J Clin Oncol 27:1007-1013, 2009
- 5) Kohler A., et al. A randomized Trial of 13-Cis Retinoic Acid in Children with Advanced Neuroblastoma after High-Dose Therapy. Br J Cancer 83:1124-1127, 2000
- 6) Yu, A. L., et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. N Engl J Med 363: 1324-1334, 2010

