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
テモゾロミド
再発・難治性神経芽腫

１．要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：テモゾロミド	
	販売名：テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg、テモダール点滴静注用 100 mg	
	会社名：大原薬品工業株式会社	
要望者名	日本小児血液・がん学会	
要望内容	効能・効果	再発・難治性神経芽腫
	用法・用量	＜テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg＞ 再発又は難治性神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。 これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。 ＜テモダール点滴静注用 100 mg＞ 再発又は難治性神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間投与し、16 日間以上休薬する。 これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の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）	なし
備考		

２．要望内容における医療上の必要性について

第 60 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 6 年 9 月 27 日）において、別添のとおり医療上の必要性の基準に該当すると判断した。

３．公知申請の妥当性について

企業見解を提出した企業は、公知申請の妥当性について、下記のとおり説明している。

- 有効性について、海外第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ相試験（別紙の企業見解、p6～9、p11～13、p14～18）、国内外の複数の後方視的研究（別紙の企業見解 p9～10、p18、p20～21）、国内外の教科書、診療ガイドライン、公表文献等から、再発・難治性神経芽腫に対するテモゾロミド（以下、「本薬」）の有効性は期待できる。
- 安全性について、海外第Ⅰ相試験及び海外第Ⅱ相試験（別紙の企業見解、p6～9、p11～13、p14～18）、国内外の複数の後方視的研究（別紙の企業見解 p9～10、p18、p20～21）及び公表文献において、再発・難治性神経芽腫に対して本薬を投与した際に認められた主な有害事象は既知の有害事象であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 以上より、再発・難治性神経芽腫に対する本薬の有用性は医学薬学上公知である。

以上より、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」）は、再発・難治性神経芽腫に対する本薬の有用性は、医学薬学上公知であると判断した。

４．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、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）
再発又は難治性の神経芽腫

【設定の妥当性について】
本報告書に記載した情報に基づき、再発・難治性神経芽腫に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（「３．公知申請の妥当性について」の項参照）ことから、上記のとおり設定することが適切と判断した。

（２）用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）
＜テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg＞
再発又は難治性の神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100 mg/m^2 又は 150 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＜テモダール点滴静注用 100 mg＞

再発又は難治性の神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして1回100 mg/m^{2}又は150 mg/m^{2}を1日1回連日5日間投与し、16日間以上休薬する。これを1クールとし、投与を反復する。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】

以下の理由から、上記のとおり設定することが適切と判断した。

- 本報告書に記載した情報に基づき、再発・難治性神経芽腫に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（「３．公知申請の妥当性について」の項参照）こと
- 海外臨床試験及び国内使用実態において、本薬は100 mg/m^{2}及び150 mg/m^{2}を含む用法・用量で使用されており、海外臨床試験等において安全性上新たな懸念は認められていないこと

５．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

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

（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

６．備考

本要望内容は、再発・難治性神経芽腫に対する本薬とイリノテカン塩酸塩との併用投与に関するものである。

７．参考文献一覧

なし

（添付資料）

別紙　開発要請に対する企業見解

別添　第60回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和6年9月27日）資料3（抄）

別紙

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企業見解
テモゾロミド
再発・難治性神経芽腫

１．要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：テモゾロミド	
	販売名：テモダールカプセル 20 mg、テモダールカプセル 100 mg、テモダール点滴静注用 100 mg	
	会社名：大原薬品工業株式会社	
要望者名	日本小児血液・がん学会	
要望内容	効能・効果	再発・難治性神経芽腫
	用法・用量	＜テモダールカプセル 20 mg、テモダールカプセル 100 mg＞ 再発又は難治性神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。 これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。 ＜テモダール点滴静注用 100 mg＞ 再発又は難治性神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間投与し、16 日間以上休薬する。 これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の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）	なし
備考		

２．要望内容における医療上の必要性について

第 60 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 6 年 9 月 27 日）において、資料 3-4 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価 ＜抗がん WG＞ のとおり評価された。

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	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	再発・難治性神経芽腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2026 年 1 月 7 日現在）
２）英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	再発・難治性神経芽腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2026 年 1 月 7 日現在）
３）独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	再発・難治性神経芽腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2026 年 1 月 7 日現在）
４）仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または仏国における開発の有無）	再発・難治性神経芽腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2026 年 1 月 7 日現在）
５）加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加	再発・難治性神経芽腫での承認及び開発予定はない。

国における開発の有無）	
備考	承認なし（2026 年 1 月 7 日現在）
６）豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または豪州における開発の有無）	再発・難治性神経芽腫での承認及び開発予定はない。
備考	承認なし（2026 年 1 月 7 日現在）

（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	National Cancer Institute-Physician Data Query（NCI-PDQ）
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	初発時に高リスクに分類された神経芽腫の再発・難治性患者
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	初発時に高リスクに分類された神経芽腫の再発・難治性患者に対する治療法として下記の化学療法を使用できる。 ・ トポテカン及びシクロホスファミド又はエトポシドとの併用療法 ・ テモゾロミド及びイリノテカンとの併用療法
ガイドラインの根拠論文	Bagatell R, London WB, Wagner LM, Voss SD, Stewart CF, Maris JM, 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, 208–213.
備考	テモゾロミド及びイリノテカンの具体的な用法・用量は記載されていない。
２）英国	
ガイドライン名	Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma (March 2015)
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	再発・難治性高リスク神経芽腫
用法・用量 （または用法・用量に関	イリノテカン 50 mg/m^2/日 5 日間 60 分かけて静脈内投与する。 なお、体重が 12kg 以下なら 1.67 mg/kg に減量する。

連のある記載箇所）	テモゾロミド 100 mg/m^2/日 5 日間経口投与する。 なお、体重が 12kg 以下なら 3.3 mg/kg に減量する。 各コースを 21 日間間隔で投与する。
ガイドラインの根拠論文	Kushner BH, et al. Irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. J Clin Oncol. 2006, 24, 5271‐5276. Bagatell R, 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, 208–213.
備考	CHILDREN'S CANCER AND LEUKAEMIA GROUP (CCLG) NEUROBLASTOMA SPECIAL INTEREST GROUP が作成。 本ガイドラインは学会からの要望書に記載されており、2024 年 11 月 29 日付の未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解提出時には本ガイドラインの存在を確認していたが、2026 年 1 月 7 日時点で当該ガイドラインを確認できなかった。理由を特定できなかったが、本企業見解を検討するにあたって重要と考えられたため、記載した。
３）独国	
ガイドライン名	
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	高リスク神経芽腫に対する治療ガイドラインはあるが再発・難治性神経芽腫に対する治療ガイドラインはない（2026 年 1 月 7 日現在）。
４）仏国	
ガイドライン名	
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	高リスク神経芽腫に対する治療ガイドラインはあるが再発・難治性神経芽腫に対する治療ガイドラインはない（2026 年 1 月 7 日現在）。
５）加国	
ガイドライン名	Treatments for recurrent neuroblastoma (Last medical review: January 2020), Canadian Cancer Society
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	再発神経芽腫
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	再発した高リスク神経芽腫に対して下記の併用化学療法を使用することができる。 ・ テモゾロミド及びイリノテカンとの（時に免疫療法薬であるジヌツキシマブを加えた）併用療法 ・ トポテカンとシクロホスファミドとの併用療法
ガイドラインの根拠論文	
備考	・ テモゾロミド及びイリノテカンの具体的な用法・用量は書かれていない。 ・ 難治性高リスク神経芽腫に対する治療法の記載はない（2026 年 1 月 7 日現在）
６）豪州	
ガイドライン名	
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	不明

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

なし

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

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

公表論文は PubMed 又は医中誌で検索した。PubMed 及び医中誌での検索は下記の検索式を用いて 2024 年 11 月 14 日に検索した。

・PubMed 検索式

("temozolomide"[Supplementary Concept] OR "temozolomide"[All Fields]) AND
("irinotecan"[Supplementary Concept] OR "irinotecan "[All Fields]) AND
("neuroblastoma"[MeSH Terms] OR "neuroblastoma"[All Fields])

・医中誌検索式

(Temozolomide/TH or テモゾロミド/AL) and (Irinotecan/TH or イリノテカン/AL) and (神経芽腫/TH or 神経芽腫/AL)

PubMed 検索の結果、56 の文献が検索された。そのうち、神経芽腫患者に対してテモゾロミド等の薬剤が投与された結果に関する症例報告を除く英語の原著論文は 23 論文であった。

医中誌検索の結果、18 の文献が検索された。そのうち、神経芽腫に対してテモゾロミド等の薬剤が投与された結果に関する症例報告及び会議録を除く原著論文は 3 論文であった。

再発・難治性神経芽腫に対するテモゾロミド（以下、TMZ）とイリノテカン（以下、IRI）との併用療法（以下、IRI/TMZ 併用療法）はバックボーン治療レジメンとして位置付けられてきたこともあり、PubMed 検索では、この併用療法に他の分子標的薬等を加えて治療効果を確認する論文も多く抽出された。今回の公知申請の妥当性の判断に関しては、再発・難治性の神経芽腫における IRI/TMZ 併用療法の有効性・安全性に関する検討となることから、IRI/TMZ 併用療法に更に併用された分子標的薬等に関する論文は選定しなかった。なお、要望番号：IV-137 の日本小児血液・がん学会が提出した未承認薬・適応外薬検討会議への要望書には、IRI/TMZ 併用療法に併用された分子標的薬等に関する文献の概要が記載されているので、その文献は削除せずに本企業見解でも引用した。その結果、最終的には PubMed で検索された 14 報と医中誌で検索された 3 報を引用した。

＜海外における臨床試験等＞

(1) Wagner LM, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2004,10, 840-848.

- 試験の種類：IRI/TMZ 併用療法の最大耐量（MTD）を決定する第 I 相試験
- 対象：再発性の小児悪性固形腫瘍患者
- 用法・用量：TMZ 100 mg/m^2/日を、1 コース 28 日間として第 1～5 日に 1 日 1 回空腹時に経口投与する。
- IRI は 10 mg/m^2/日（低用量レベル）と 15 mg/m^2/日（高用量レベル）の 2 つのレベルで 1 コース 28 日間として第 1～5 日と第 8～12 日に点滴静注投与する。
- 例数：12 例（ユーイング肉腫 7 例、神経芽腫 2 例、腎芽腫 1 例、上衣腫 1 例、低悪性度神経膠腫 1 例）
- 年齢：1～23 歳（中央値 12.5 歳）
- 主要評価項目：第 1 コース中に発現した用量制限毒性（DLT）の評価と MTD の推定
- 有効性評価：ユーイング肉腫では 3 例で有効性が認められ、完全奏効（以下、CR）、部分奏効（以下、PR）、minor response（MR）が各 1 例であった。神経芽腫では 2 例で有効性が認められ、PR、安定（SD）が各 1 例であった。
- 安全性評価：IRI 高用量レベルの 1 例にグレード 4 の下痢が、別の 1 例にグレード 2 の好中球減少症を伴う感染症が発現し、それぞれ DLT と評価された。IRI 低用量レベルの 6 例において見られたグレード 3/4 の有害事象は、好中球減少症（3 例）、血小板減少症（2 例）及び発熱（1 例）で、IRI 高用量レベルの 6 例において見られたグレード 3/4 の有害事象は、下痢（3 例）、嘔吐（2 例）及び好中球減少症（1 例）及び感染症（1 例）だった。
- 総合評価：1 コース 28 日間として第 1～5 日と第 8～12 日に投与するスケジュールでの併用レジメンにおける MTD はテモゾロミド 100 mg/m^2/日、イリノテカン 10 mg/m^2/日であった。

(2) Kushner BH, et al. irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. J Clin Oncol. 2006, 24, 5271-5276. 英国（CCLG）ガイドライン：引用文献番号 15）

- 試験の種類：IRI/TMZ 併用療法の有効性及び安全性を検討する臨床試験
- 対象：再発・難治性高リスク神経芽腫患者
- 例数：登録例 49 例
- 年齢：2.3～25.9 歳（中央値 5.5 歳）
- 用法・用量：TMZ 150 mg/m^2/日を、1 コース（21～28 日間）の第 1～5 日に 1 日 1 回経口投与する。IRI は第 1～5 日に 50 mg/m^2/日を 1 時間点滴静注投与する。
- 投与コース：1～15 コース（中央値 5 コース）
- 有効性評価：奏効の評価が可能な難治例 19 例のうち、2 例の CR と 7 例の腫瘍縮小を含む 9 例が病勢の退縮を示した。進行例 17 例のうち、1 例の PR と 2 例の腫瘍縮小を含む 3 例において病勢の退縮が認められた。
- 安全性評価：全 49 例で安全性評価が可能であった。グレード 3 の肝酵素の上昇が 1 例

に認められた。その他、グレード 1/2 の悪心/嘔吐、グレード 2/3 の下痢、骨髄抑制が認められたが、いずれも管理可能であり臨床的に重要ではなかった。感染症は、3 例に細菌感染症、1 例にサイトメガロウイルス感染症が見られた。2～10 コース（中央値 3.5 コース）後のフィトヘマグルチニンに対するリンパ球反応は、非免疫抑制化学療法後に初めて治療された 10 例中 10 例で正常であり、高用量アルキル化剤投与後 2 ヵ月未満に初めて治療された 7 例中 5 例で正常化した。

- 総合評価：このレジメンは神経芽腫に対する抗腫瘍効果があり、重要な臓器の機能を障害することなく、免疫抑制作用も少なく、骨髄機能が低下した患者においても実行可能で、患者の良好な QOL（生活の質）を可能にすると考えられた。

(3) Wagner LM, et al. Phase I trial of oral irinotecan and temozolomide for children with relapsed high-risk neuroblastoma: a new approach to neuroblastoma therapy consortium study. J Clin Oncol. 2009, 27, 1290-1296.

- 試験の種類：経口 IRI/TMZ 併用療法の MTD を決定する第 I 相試験
- 対象：再発・難治性高リスク神経芽腫患者
- 例数：登録例 16 例。有効性及び安全性解析対象例数 14 例
- 年齢：3～22 歳（中央値 7 歳）
- 用法・用量：TMZ は開始用量 100 mg/m^2/日を第 1～5 日に 1 日 1 回経口投与したが、最初の 2 例で DLT が観察されたため 75 mg/m^2/日に減量して投与した。IRI は第 1～5 日と第 8～12 日に 30 mg/m^2/日、60 mg/m^2/日の 2 つのレベルで経口投与した（1 コース 21 日）。下痢の発現を減らす目的のためにセフィキシムを併用した。
- 主要評価項目：第 1 コース中に発現した DLT の評価と MTD の推定
- 有効性評価：評価可能症例は 14 例であった。1 例で CR（IRI 30 mg/m^2/日、TMZ 75 mg/m^2/日）で奏効期間は 6 コースだった。5 例で SD［持続期間 3～22 コース（中央値 7 コース）］であった。15 例における無増悪生存期間（以下、PFS）の中央値は 4.2 ヵ月［95%信頼区間（以下、CI）1.5～4.9 ヵ月］であった。
- 安全性評価：IRI 30 mg/m^2/日、TMZ 100 mg/m^2/日（レベル 1）で血液学的な DLT が 5 例中 2 例で観察されたため、IRI 30 mg/m^2/日、TMZ 75 mg/m^2/日（レベル 1a）で試験が行われた。グレード 4 の好中球減少症と血小板減少症は合わせて 5/75 コース（7%）で観察された。IRI を増量した IRI 60 mg/m^2/日、TMZ 75 mg/m^2/日（レベル 2）で 1 例に DLT のグレード 3 の下痢が発現し、別の 1 例に発現日が DLT 評価期間でなかったため DLT と評価されなかったグレード 3 の脱水が発現した。レベル 2 の 2/6 例でグレード 3 の下痢が発現し、他の症例でも強い消化器毒性が発現したこと及び 60 mg/m^2/日以上の IRI を投与した場合、予防的にセフィキシムを投与しても強い消化器毒性が出ることが報告されていたので IRI の増量は検討せずレベル 2 を MTD とした。経口の IRI/TMZ 併用療法は、グレード 3 の嘔吐の発現、及び MTD であるレベル 2 でグレード 4 の毒性発現が

見られなかった。また 3 例に感染が発現したが好中球減少症を伴わず、毒性に伴う入院の報告もなかった。

(4) Bagatell R, 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, 208-213.（米国 NCI-PDQ ガイドライン：引用文献番号 46、英国（CCLG）ガイドライン：引用文献番号 16、日本小児がん診療ガイドライン：引用文献番号 6）

- 試験の種類：再発・難治性神経芽腫に対する TMZ と IRI 併用レジメンの有効性及び安全性を評価する第 II 相試験
- 対象：MRI 又は CT で測定可能な病変を有する、又は骨髄検査又は ^{123}I-メタヨードベンジルグアニジン（以下、MIBG）スキャンで評価可能な病変を有する再発・難治性神経芽腫
- 例数：登録例 59 例、有効性評価及び安全性評価対象例 55 例
- 年齢：0.2～14.3 歳（中央値 3.6 歳）
- 用法・用量：TMZ 100 mg/m^2/日を第 1～5 日に 1 日 1 回経口投与する。IRI は第 1～5 日と第 8～12 日に 10 mg/m^2/日を点滴静注投与する。1 コース 21 日間とする。
- 主要評価項目：MRI 又は CT で測定可能な病変を有する症例は RECIST に従い、骨髄検査又は MIBG スキャンで評価可能な病変を有する症例は国際神経芽腫反応基準（以下、INRC）に従い評価した奏効率（CR 例又は PR 例の割合）
- 有効性評価：客観的腫瘍縮小効果は 8 例（15%）に認め、CR 4 例、PR 4 例、SD は 29 例に認めた。2 年無イベント生存率及び全生存率は 13%±9%［標準誤差（以下、SE)］及び 30%±10%（SE）であった。測定可能病変を持つ群よりも骨髄検査又は MIBG スキャンでのみ神経芽腫病変を認める群の方が客観的腫瘍縮小効果を認める割合が高かった（3/28 例対 5/27 例)。
- 安全性評価：グレード 3/4 の有害事象は好中球減少症（19 例：35%)、血小板減少症（7 例：13%)、貧血（8 例：15%)、発熱/感染（12 例：22%)、疼痛（4 例：7.3%)、食欲不振/悪心/嘔吐（6 例：11%)、下痢（3 例：5.5%)、低カリウム血症（5 例：9.1%）であった。好中球減少を伴う感染は 10%以下であった。
- 総合評価：TMZ と IRI との併用は再発・難治性神経芽腫に対して安全に施行できるレジメンである。骨髄検査又は MIBG スキャンでのみ神経芽腫病変を認める症例に効果が期待でき、一方 CT/MRI により評価可能な病変を有する症例における奏効率は低かったが、いずれの患者群においても本併用療法は臨床的有用性をもたらすと考えられた

(5) Kushner BH, et al. High-dose carboplatin-irinotecan-temozolomide: treatment option for neuroblastoma resistant to topotecan. Pediatr Blood Cancer. 2011, 56, 403-408.

- 試験の種類：再発・難治性神経芽腫に対して行われたレジメンの後方視的調査
- 対象：再発・難治性神経芽腫

- 例数：投与例 45 例
- 年齢：1.0～16.0 歳（中央値 5.5 歳）
- 用法・用量：1 コースとして、カルボプラチン 500 mg/m^2/日を第 1 及び 2 日に 1 時間点滴静注投与、IRI（50 mg/m^2/日）を第 1～5 日に 1 時間点滴静注投与、及び TMZ（250 mg/m^2/日）を第 1～5 日に経口投与する。
- 有効性評価：評価可能な難治（非進行性）例 22 例のうち 14 例（64%）で奏効が見られ、トポテカンの治療歴のある 23 例中 15 例（65%）において奏効が見られた。進行例は 10 例のうち 1 例（10%）で mixed response が見られた。
- 安全性評価： 3 例でグレード 3 の下痢を発生した。粘膜炎、腎毒性及び心毒性は認められなかった。その他、2 例でグレード 3 の肝酵素上昇、3 例でグレード 3/4 の高ビリルビン血症、2 例でそう痒性紅斑性皮疹（グレードの記載なし）が発生した。発現した血液毒性はグレード 4 で遷延した。全ての症例が発熱性好中球減少症又は感染症で入院した。
- 総合評価：カルボプラチン、IRI/TMZ 併用療法は、抗神経芽腫活性があり、非血液学的毒性も中程度であり、サルベージ療法又は強化療法として魅力的な方法と考える。

(6) Wagner L, et al. Pilot study of vincristine, oral irinotecan, and temozolomide (VOIT regimen) combined with bevacizumab in pediatric patients with recurrent solid tumors or brain tumors. Pediatr Blood Cancer. 2013, 60, 1447-1451.

- 試験の種類：ビンクリスチンと経口 IRI/TMZ（VOIT）併用療法にベバシズマブを加えたレジメンの安全性と実行可能性を検討するためのパイロット試験
- 対象：再発・難治性神経芽腫を含む、小児又は若年成人悪性固形腫瘍患者
- 例数：登録例 13 例（神経芽腫 2 例、その他 11 例）
- 年齢：1～22 歳（中央値 12 歳）
- 用法・用量：TMZ カプセル 100～150 mg/m^2/日を第 1～5 日に 1 日 1 回経口投与、IRI 注射用シリンジ 90 mg/m^2/日を第 1～5 日に 1 日 1 回経口投与、ビンクリスチン 1.5 mg/m^2（最大投与量 2 mg）を第 1 日に 1 分間で静注、ベバシズマブ 15 mg/kg（最大投与量 800 mg）を第 1 日に 90 分間で点滴静注する。用量調節毒性（以下、DMT）が発現した場合、発現した毒性に最も関連あると判断された薬剤を減量する。例えば、DMT と判定された下痢や腹痛を発現した場合は IRI の用量を 90 mg/m^2/日から 70 mg/m^2/日に、DMT と判定された血液毒性が発現した場合は TMZ の用量を 150 mg/m^2/日から 100 mg/m^2/日に減量した。ベバシズマブはベバシズマブ関連毒性が観察されたら、投与を見送った。
- 主要評価項目：VOIT 併用量療法にベバシズマブを加えた併用療法による毒性
- 有効性評価：13 例で評価可能であった。2 例の神経芽腫の内、1 例は 6 サイクル後に骨病変の MIBG 集積減弱と骨髄病変消失をともなう SD と評価され、もう 1 例は 1 コース後に SD と評価され、その後何らかの理由で中止になった。

- 安全性評価：TMZ を 150 mg/m^2/日で投与された最初の 10 例中 3 例で初回コースに DMT（1 例：グレード 3 の悪心、1 例：グレード 3 の悪心、食欲不振、脱水、1 例：グレード 3 の神経症状）が認められ、更に別の 3 例で初回コース後に DMT（1 例：グレード 4 の好中球減少症、1 例：グレード 3 の下痢、1 例：グレード 3 の腹痛）が観察された。TMZ を 100 mg/m^2/日に減量した 3 例では、DMT は観察されなかった。
- 総合評価：TMZ を 150 mg/m^2/日から 100 mg/m^2/日に減量することで本併用療法の忍容性が向上し、この低用量 TMZ での治療は外来治療として実行可能かつ有用であった。ユーイング肉腫では奏効が認められたが、ベバシズマブ追加の効果は不明である。

(7) Bagatell R, et al. Phase 1 trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. Pediatr Blood Cancer. 2014, 61, 833-839.

- 試験の種類：経口 IRI/TMZ 併用療法にテムシロリムスを加えたレジメンの安全性を検討するための第 I 相試験
- 対象：再発・難治性神経芽腫を含む、小児悪性固形腫瘍患者
- 例数：神経芽腫 16 例を含むその他 71 例がエントリーし、神経芽腫 15 例を含むその他 62 例で安全性が評価可能であった。
- 年齢：1～21.5 歳（中央値 10.8 歳）
- 用法・用量：TMZ（カプセル）は 100 mg/m^2/日から開始し最大 150 mg/m^2/日まで第 1～5 日に 1 日 1 回経口投与、IRI は 50 mg/m^2/日から開始し最大 90 mg/m^2/日まで第 1～5 日に経口投与する。
  テムシロリムスは 15 mg/m^2/日から開始し、コホート別に 20、25、35 mg/m^2/日と用量レベルを上げ、第 1 日と第 8 日に投与する。最終コホートでは、35 mg/m^2/日を第 1 日と第 8 日と第 15 日に投与する。1 サイクル 21 日間とする。
- 主要評価項目：経口 IRI/TMZ 併用療法にテムシロリムスを加えた併用療法の MTD 及び第 II 相試験の推奨用法・用量の推定
- 有効性評価：測定可能病変を有する 48 例のうち 5 例（神経芽腫、ユーイング肉腫、上衣腫、肝芽腫、非ホジキンリンパ腫）で客観的奏効が見られ、神経芽腫、ユーイング肉腫、及び上衣腫の症例では奏効が 14 サイクルより長く持続した。また、3 例の神経芽腫症例を含む 4 例で 9 サイクル以上 SD を維持した。
- 安全性評価：テムシロリムス、IRI 及び TMZ の各用量での DLT 発現状況について表に示した。なお用量レベル 3（テムシロリムス 25 mg/m^2/日、IRI 50 mg/m^2/日及び TMZ 100 mg/m^2/日）で DLT が 4 例中 2 例に発現した結果を踏まえ併用薬に関するプロトコル改訂を行ったが、表にはプロトコル改訂後の結果について示した。表の結果から、経口 IRI/TMZ 併用療法にテムシロリムスを加えた併用療法の MTD は、TEM 35 mg/m^2/日、IRI 90 mg/m^2/日及び TMZ 125 mg/m^2/日と推定された。

各用量レベルでの DLT の発現状況

用量レベル*	TEM mg/m²/日	IRI mg/m²/日	TMZ mg/m²/日	DLT 評価可能例数	DLT 発現例数	DLT
4	25	50	100	7	0	-
5	35	50	100	6	0	-
6	35	65	100	5	1	下痢、γ-GTP 増加
7	35	90	100	6	0	-
8	35	90	125	6	1	頭痛、水頭症、頭蓋内出血、悪心
9	35	90	150	11	4	ALT 増加、食欲不振、高トリグリセリド血症 血小板数減少
10	35	90	125	6	0	-

*：プロトコル改訂後の用量レベルでの DLT 発現状況を示した。

非血液毒性は、グレード 3 以上の下痢（4 例)、及びグレード 3 の悪心（4 例)、嘔吐（6 例)、食欲不振（2 例)、体重減少（1 例）並びに口内炎（1 例）が発現した。また血液毒性は、グレード 4 の好中球減少（8 例)、発熱性好中球減少症（1 例)、グレード 3/4 のリンパ球減少症が、23 例及び 2 例でそれぞれ発現した。

- 総合評価：1 コース 21 日間のテムシロリムス（35 mg/m²/日、週 1 回投与)、IRI（90 mg/m²/日、第 1～5 日)、TMZ（125 mg/m²/日、第 1～5 日）の併用投与は、小児において忍容性が良好である。

(8) DuBois SG, et al. Phase I Study of the Aurora A Kinase Inhibitor Alisertib in Combination With irinotecan and Temozolomide for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A NANT (New Approaches to Neuroblastoma Therapy) Trial. J Clin Oncol. 2016, 34, 1368-1375.

- 試験の種類：再発・難治性神経芽腫に対する TMZ と IRI 及びオーロラ A キナーゼ阻害剤 Alisertib 併用レジメンの安全性を検討するための第 I 相試験
- 対象：再発・難治性神経芽腫
- 例数：神経芽腫 23 例がエントリーし、22 例が評価可能であった。
- 年齢：4.3～22.7 歳（中央値 7.7 歳）
- 用法・用量：TMZ カプセル 100 mg/m²/日を第 1～5 日に 1 日 1 回 IRI 投与の 1 時間前に経口投与、IRI 50 mg/m²/日を第 1～5 日静脈内 60 分投与、Alisertib 錠 45、60 又は 80 mg/m²/日を第 1～7 日に空腹時経口投与とし、第 1～5 日は TMZ と同時投与とした。1 サイクルは 21 日間とした。また、プロトコル改訂後に、骨髄増殖因子を 8 日目から投与すること及び経口セフィキシム又はセフポドキシムを下痢予防としてコース開始 2 日前から最低 10 日間投与することを必須とした。
- 主要評価項目：DLT の評価と MTD の推定
- 有効性評価：全奏効率は 31.8%で CR は 22.7%に認められた。IRI の投与経験のない症例での奏効率は 41.2%だったが、投与経験のある症例では 0%であった。MYCN 非増幅例

での奏効率は 35.7%であったが、MYCN 増幅例での奏効率は 16.7%であった。2 年無増悪生存率は 52.4%（95% CI 29.2～71.4%）であった。

- 安全性評価：6 例が用量レベル 1（Alisertib 45 mg/m^2/日）で治療された。2 例が最初のコースで DLT（1 例：第 2 コースの遅延を引き起こした好中球減少症、1 例：グレード 3 の食欲不振、口腔粘膜炎、口腔内疼痛、遷延するグレード 4 の好中球減少症、7 日間の間に 2 回以上の血小板輸血）を発症した。さらに、2 例は DLT には該当しないグレード 3 の下痢を最初のコースで発症した。そのためプロトコル改訂が行われ、全ての症例に対して骨髄増殖因子と下痢予防のための経口セファロスポリン系抗菌薬の投与が必須となった。改訂後のプロトコルでは同用量で DLT は観察されなかった。用量レベル 2（Alisertib 60 mg/m^2/日）では、6 例中 1 例で最初のコースに DLT（遷延するグレード 4 の好中球減少症）が認められた。用量レベル 3（Alisertib 80 mg/m^2/日）では、4 例中 2 例で最初のコースに DLT（好中球減少症及び血小板減少症）が出現し、用量レベル 2 が MTD とされた。グレード 4 以上の血液毒性は各用量（プロトコル改訂後）で 3%、20%、35%に観察された。最もよく観察された非血液毒性は、下痢、悪心／嘔吐、肝トランスアミナーゼの上昇で、下痢予防が実施された後でも、下痢が全コースの 48%で発生した（グレード 3 が 2%、グレード 4 が 0%）。
- 総合評価：標準的な IRI/TMZ 併用レジメンと Alisertib（60 mg/m^2/回、7 日間投与）との併用は、忍容性があり、有望な奏効率と無増悪生存率を示す。

(9) Federico SM, et al. A Pilot Trial of Humanized Anti-GD2 Monoclonal Antibody (hu14.18K322A) with Chemotherapy and Natural Killer Cells in Children with Recurrent/Refractory Neuroblastoma. Clin Cancer Res. 2017, 23, 6441-9.

- 試験の種類：ヒト化抗 GD2 モノクローナル抗体である hu14.18K322A 及び化学療法との併用療法に NK 細胞を併用する療法の再発・難治性神経芽腫小児患者における安全性と有効性を確認するためのパイロットスタディー
- 対象：再発・難治性神経芽腫
- 例数：13 例
- 年齢：1.9～13.4 歳（中央値 6.4 歳）
- 用法・用量：プロトコル治療は、hu14.18K322A、GM-CSF、IL2 及び化学療法からなる 6 コースの併用療法により行われた。1 サイクルを 21 日間とし、hu14.18K322A（40 mg/m^2/日）を第 2～5 日に静脈内投与、GM-CSF（250 μg/m^2/日）を化学療法投与後から好中球数が ＞2,000 mm^3 に回復するまで継続して皮下投与、IL2（1 x 10^6 units/m^2）を化学療法投与終了後 1 日目から 1 日おきに 6 回皮下投与した。第 2、4、6 コースの第 7 日又は 8 日に親族由来（haploindentical）の NK 細胞を投与可能とした。化学療法としては、シクロホスファミド（400 mg/m^2/日を第 1～5 日に静脈内投与）及びトポテカン（1.2 mg/m^2/日、第 1～5 日に静脈内投与）との併用を第 1 及び 2 コースに、TMZ（150 mg/m^2/日を第 1～5 日に経口投与）及び IRI（50 mg/m^2/日を第 1～5 日に静脈内投与）と

の併用を、第 3 及び 4 コースに、イホスファミド（2 g/m^2 を第 1～3 日に静脈内投与）、カルボプラチン（AUC 8 を第 1 日に静脈内投与）及びエトポシド（100 mg/m^2 を第 1～3 日に静脈内投与）との併用を第 5・6 コースに投与した。

- 主要評価項目： hu14.18K322A 及び化学療法との併用療法、又は hu14.18K322A、化学療法及び NK 細胞との併用療法により最初の 2 コースで発現した許容できない毒性。許容できない毒性は、以下のように定義した
  1) 35 日目までにベースラインに戻らないグレード 4 の毒性
  2) グレード 4 の急性毛細血管漏出症候群又はグレード 3/4 の低血圧など、昇圧剤の使用を必要とする毒性
  3) グレード 4 の呼吸器毒性など、換気サポートを必要とする毒性
  4) 35 日間を超えて続くグレード 4 の好中球減少症、又は血小板減少症（コース 2 のみ）
  5) 毒性による死亡
- 有効性評価：奏効率は 61.5%［CR 3 例、非常に良い部分奏効（very good partial response: VGPR）1 例、PR 4 例］で、SD 5 例だった。無増悪期間中央値は 274 日（範囲 239～568 日）であり、13 例中 10 例［77%（95% CI 48～93%）］が 1 年生存した。
- 安全性評価： 前治療歴多い 1 例が許容できない副作用（グレード 4 血小板減少症 ＞35 日）を発症し試験中止となった。4 例が有害事象［hu14.18K322 によるアレルギー反応、ウイルス感染、外科的死亡、二次性悪性腫瘍（MDS）］のために治療を中止した。最も多くみられたグレード 3/4 の副作用は骨髄抑制だった（13/13 例）。全例で hu14.18K322 によるグレード 1/2 の疼痛（13/13 例）があった。
- 総合評価：hu14.18K322A、サイトカイン及び NK 細胞を併用した治療は、再発・難治性神経芽腫患者に対して実施可能で臨床的に意義のある効果が得られた。再発及び新たに診断された神経芽腫患者を対象に、今回の併用療法のさらなる研究が必要である。

(10) Modak S, et al. Combination of bevacizumab, irinotecan, and temozolomide for refractory or relapsed neuroblastoma: Results of a phase II study. Pediatr Blood Cancer. 2017, 64(8).

- 試験の種類：再発・難治性神経芽腫に対する TMZ と IRI 及びベバシズマブ併用レジメンの奏功を評価するための第 II 相試験
- 対象：再発・難治性の神経芽腫
- 例数：登録／投与例 33 例（難治性神経芽腫 10 例、再発神経芽腫 23 例）
- 年齢：2.2～25.8 歳（中央値 6.4 歳）
- 用法・用量：ベバシズマブ（15 mg/kg）を第 1 日と第 15 日に 30～90 分かけて静脈内投与した。第 4～8 日に 1 日 1 回、IRI（50 mg/m^2/日）を 60 分で静脈内投与後、TMZ（150 mg/m^2/日）を経口投与した。28 日間を 1 サイクルとし、創傷離開、消化管穿孔、脳出血、肺出血等の副作用が発現しない限りは投与を繰り返したが、減量は禁止した。経口抗菌剤（セフィキシム又は類似薬剤）の予防投与が許容された。

- 主要評価項目：奏効率（CR 例又は PR 例の割合）
- 有効性評価：最良総合効果は 2017 年改訂版 INRC に基づいて評価され、CR 3 例（9%）、腫瘍縮小なし 18 例（55%）及び PD 12 例（36%）であった。PFS の中央値 7.7±1.7 ヵ月、全生存期間（以下、OS）の中央値 31.5±5.6 ヵ月であった。
- 安全性評価：本試験に発生した有害事象は予期された事象で一時的であった。最も発現割合が高かった副作用はグレード 3/4 の血液毒性であった。グレード 4 の非血液毒性は発現しなかった。グレード 4 の副作用は、好中球減少症（30%）、血小板減少症（24%）及びリンパ球減少症（9%）で、グレード 3 の副作用は、肝トランスアミナーゼ上昇（15%）、タンパク尿（9%）、下痢（3%）であった。
- 総合評価：TMZ と IRI 及びベバシズマブ併用レジメンの忍容性は良好であったが、ヒストリカルデータ（TMZ と IRI の併用）と比較して、ベバシズマブの追加による再発難治性神経芽腫に対する奏効率の改善を認めなかった。

(11) Mody R, et al. irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COGANGL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017, 18, 946-957.

- 試験の種類：再発・難治性神経芽腫において TMZ と IRI との併用にテムシロリムス又はジヌツキシマブ（以下、DIN）を併用した時の奏効割合を比較するための非盲検ランダム化比較第 II 相試験
- 対象：再発・難治性の神経芽腫
- 例数：登録例 36 例。1 例が不適格だったため 35 例を IRI/TMZ/テムシロリムス併用群に 18 例、IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群に 17 例ランダム化割付した
- 年齢（登録時）：2.1～16.2 歳（中央値 5.7 歳）
  IRI/TMZ/テムシロリムス併用群の年齢は 2.9～16.2 歳（中央値 7.0 歳）、
  IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群の年齢は 2.1～15.6 歳（中央値 4.7 歳）であった。
- 用法・用量：TMZ（100 mg/m^2/日）を第 1～5 日に 1 日 1 回経口投与した。IRI（50 mg/m^2/日）を第 1～5 日に 90 分かけて静脈内投与した。IRI/TMZ/テムシロリムス併用群ではテムシロリムス（35 mg/m^2）を第 1 日と第 8 日に 30 分かけて静脈内投与し、IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群では DIN（17.5 mg/m^2/日又は 25 mg/m^2/日）を第 2～5 日に 10 時間かけて静脈内投与し、GM-CSF（250 μg/m^2）を第 6～12 日に皮下注射した。なお、21 日を 1 サイクルとし、最大 17 サイクルまでの投与が許容された。DIN 投与による疼痛、発熱、頻脈、多呼吸、血圧低下があった場合は投与時間を 20 時間までの延長が可能であった。また、IRI による下痢予防としてセフィキシムの投与が推奨され、IRI による下痢の治療にロペラミドが使用された。
- 主要評価項目：プロトコル治療 6 サイクル終了後に、MRI 又は CT で測定可能な病変を有する症例は RECIST に従い、骨髄検査又は MIBG スキャンで評価可能な病変を有する症例は INRC に従い評価した奏効率（CR 例又は PR 例の割合、中央判定による）

- 有効性評価：6 サイクル治療終了後の奏効率（中央判定）は、IRI/TMZ/テムシロリムス併用群で 6%（1/18 例）（95% CI 0.0～16.1）、IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群で 53%（9/17 例）（95%CI 29.2～76.7）であった。最良総合効果の割合、PFS 中央値及び OS 中央値は、それぞれ以下のとおりであった。

  ➢最良総合効果の割合

  IRI/TMZ/テムシロリムス併用群（n=18 例）：CR 0 例、PR 1 例（6%）、SD 10 例（56%）、PD 7 例（39%）

  IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群（n=17 例）：CR 5 例（29%）、PR 4 例（24%）、SD 4 例（24%）、PD 3 例（18%）、評価不能 1 例（6%）

  ➢ PFS 中央値

  IRI/TMZ/テムシロリムス併用：0.25 年（95% CI 0.13～0.91）

  IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群：2.14 年（95% CI 0.98～not reached）

  ➢OS 中央値

  IRI/TMZ/テムシロリムス併用群：1.42 年（95% CI 0.45～2.47）

  IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群：2.30 年（95% CI 2.30～not reached）

- 安全性評価：

  最も多く発現したグレード 3 以上の副作用は、IRI/TMZ/テムシロリムス併用群 18 例で好中球減少症 8 例（44%）、貧血 6 例（33%）、血小板減少症 5 例（28%）、ALT 増加 5 例（28%）、低カリウム血症 4 例（22%）であった。IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群 16 例（17 例中に 1 例が投与前同意撤回したため）で疼痛 7 例（44%）、低カリウム血症 6 例（38%）、好中球減少症 4 例（25%）、血小板減少症 4 例（25%）、貧血 4 例（25%）、発熱・感染症 4 例（25%）、低酸素血症 4 例（25%）であった。IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群において 2 例の死亡が発生した。1 例は胸部の腫瘍が進行し呼吸困難のため死亡した。別の一例は最良総合効果が CR だった症例で突然死亡した。全身の解剖を行ったが死亡原因は同定されなかった。

➢ 総合評価：IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群で奏効率は 53%であり、これまで報告された IRI と TMZ との併用をベースとした第 II 相試験の中でも最も優れた成績を示し、再発・難治性神経芽腫の治療法として有望と考えられた。

(12) DuBois SG, et al. Phase II Trial of Alisertib in Combination with irinotecan and Temozolomide for Patients with Relapsed or Refractory Neuroblastoma. Clin Cancer Res. 2018, 24, 6142-6149.

- 試験の種類：再発・難治性神経芽腫に対する TMZ と IRI 及びオーロラ A キナーゼ阻害剤 Alisertib 併用レジメンの奏功及び安全性を評価するための第Ⅱ相試験
- 対象：再発・難治性神経芽腫
- 例数：第 II 相コホート 20 例、Alisertib 内服液コホート 12 例
- 年齢：第 II 相コホート：4.3～19.4 歳（中央値 10.7 歳）、Alisertib 内服液コホート：1.6～

7.2 歳（中央値 3.0 歳）

- 用法・用量：TMZ（100 mg/m^2/日）を第 1～5 日に 1 日 1 回経口投与し、TMZ の投与後 1 時間に IRI（50 mg/m^2/日）を 60 分かけて静脈内投与した。Alisertib を第 1～7 日に 1 日 1 回経口投与した。第 II 相コホートでは Alisertib 腸溶錠（60 mg/m^2/日）、内服液コホートでは Alisertib 内服液（45 mg/m^2/日）を投与した。21 日を 1 サイクルとし、最大 34 サイクルを投与した。
- 主要評価項目：NANT（New Approaches to Neuroblastoma Therapy）効果判定基準 version 1.2 に基づく奏効［CR、微小残存病変を伴う CR（以下、CR-MRD）及び PR］例の割合（中央判定）
- 有効性評価：第 II 相コホート 19 例中 4 例で奏効が認められた（21.1%、全て PR）。内服液コホート 12 例中 1 例が CR-MRD（8.3%）、1 年 PFS は第 II 相コホート 34%±12%（SE）、内服液コホート 20%±16%（SE）であった。

  1 年無増悪生存率は、MYCN 増幅のある患者では 10%±9%（SE）だったが MYCN 増幅のない患者では 47%±10%（SE）だった（P = 0.018、log-rank 検定）。オーロラ A タンパク質発現陽性の症例は、オーロラ A タンパク質陰性の症例より 1 年無増悪生存率が高かった（陽性：69%、陰性：31%）が、その差は統計的に有意ではなかった（P = 0.078、log-rank 検定）。また、オーロラ A タンパク質発現と MYCN 増幅又は Mycn/Myc タンパク質発現の組み合わせを使用して PFS との相関を検討した。オーロラ A 発現及び MYCN 増幅又は Mycn/Myc タンパク質発現の両方に陽性の症例は 3 例のみであった。これらの 3 例の 1 年無増悪生存率は 100%であったが、オーロラ A 発現陰性及び MYCN 増幅又は Mycn/Myc タンパク質発現が陽性である症例 8 例の 1 年無増悪生存率は 0%であった（P = 0.002、log-rank 検定）。
- 安全性評価：第 II 相コホートで最も多い副作用は、グレード 3 以上の血液毒性であった。第 1 サイクルに発現した血液毒性は、グレード 3 以上の好中球減少症 14 例（70%）、グレード 3 以上の血小板減少症 11 例（55%）であった。グレード 3 以上の血小板減少症又は好中球減少症のいずれかが認められた症例は 15 例（75%）であった。血液毒性の回復の遅れにより第 2 サイクル開始が遅延した症例が 10 例（50%）であった。非血液毒性は総じてグレードが低かったが、第 II 相コホート 20%の症例に第 1 サイクルでグレード 3 の下痢が発現した。第 II 相コホート 20 例のうち 4 例（20%）に第 1 サイクルで DLT が発現した（1 例でグレード 3 脱水及びグレード 3 嘔吐、3 例で血液学的毒性を発現）。内服液コホートでは、第 1 サイクルで最初の 6 例（45 mg/m^2/dose）中 1 例に DLT（グレード 3 の下痢）が認められたが、忍容性及び薬物動態データを取得するために、該当用量レベルに 6 例追加して合計 12 例で評価された。追加の 6 例中 2 例に第 1 サイクルで DLT（グレード 3 の低アルブミン血症 1 例、グレード 3 の胸水並びに 36 日持続の好中球減少症と血小板減少症 1 例）が発現した。よって、内服液コホート 12 例のうち 3 例（25%）に第 1 サイクル中の DLT が認められた。第 1 サイクルにおいてグレード 3 以上の血小板減少症（33%）、下痢（8%）が発現した。内服液コホート

12 例中 2 例（16.7%）は、血液学的回復の遅延のために、第 2 サイクルの開始に任意の期間の遅延があった。1 サイクル以上受けた 10 例のうち 2 例（20%）はその後のサイクル（第 3 サイクル及び第 16 サイクル）で最初の DLT（非血液学的 DLT 1 例、血液学的 DLT 1 例）を発現した。

- 総合評価：TMZ と IRI 及びオーロラ A キナーゼ阻害剤 Alisertib 併用レジメンは、特に MYCN 非増幅腫瘍の患者で抗腫瘍活性を示した。

(13) Bay SB, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide treatment for refractory/relapsed pediatric solid tumors: A single center experience. J Oncol Pharm Pract. 2019;25(6):1343-8.

- 試験の種類：ビンクリスチン、イリノテカン、テモゾロミドの併用療法を行われた症例の後方視的検討
- 対象：神経芽腫を含む再発・難治性固形腫瘍
- 例数：34 例（ユーイング肉腫：15 例、横紋筋肉腫：8 例：神経芽腫：8 例）
- 年齢：1～17 歳（中央値 10 歳）
- 用法・用量：21 日を 1 コースとし、TMZ（150 mg/m^2/日）を第 1～5 日に経口投与し、IRI（50 mg/m^2/日）を第 1～5 日静脈内投与し、ビンクリスチン（1.5 mg/m^2/日）を第 1 日に投与する。IRI による下痢の予防にセフィキシムを投与し下痢が発現した時の治療にロペラミドが使用された。
- 有効性評価：2 コース投与された全症例の奏効率は 26.4%（9/34 例）であり、最良総合効果の割合は、CR 17.6%、PR 9%、SD 41%、PD 32.4%であった。神経芽腫における奏効率は 25%（2/8 例）であり、各最良総合効果の症例数は、CR 1 例、PR 1 例、SD 3 例、PD 3 例であった。診断から再発までの期間中央値は 11.5 ヵ月（範囲 9～45 ヵ月）、PFS 中央値は 3 ヵ月であった。
- 安全性評価：本併用療法が計 141 コース行われた。発現頻度が最も高い副作用は下痢であり、グレード 3/4 が 14 コース（10%）において発現した。グレード 3/4 の血液毒性は、血小板減少症が 9 コース（6.3%）、貧血が 11 コース（7.8%）及び好中球減少症が 11 コース（7.8%）で発現した。
- 総合評価：再発・難治性固形腫瘍に対してビンクリスチン、IRI 及び TMZ の併用療法は有望な治療法であると考えられた。

(14) Mody R, et al. Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2020, 38, 2160-2169.

- 試験の種類：再発・難治性神経芽腫に対する TMZ、IRI、DIN 及び GM-CSF 併用レジメンの奏効を評価するための第 II 相試験
- 対象：再発・難治性神経芽腫
- 例数：登録例 53 例。ランダム割付 17 例、非ランダム割付 36 例。治療前に各組より 1

例ずつの同意撤回が発生したが、この 2 例を含めて有効性を解析した。

- 年齢：1.3～15.9 歳（中央値 5.1 歳）
- 用法・用量：TMZ（100 mg/m^2/dose）を第 1～5 日に経口投与する。IRI（50 mg/m^2/dose）を第 1～5 日に 90 分かけて静脈内投与する。DIN（17.5 mg/m^2/日）を第 2～5 日に静脈内投与する。GM-CSF（250 μg/m^2/dose）を第 6～12 日目に皮下投与する。なお、21 日を 1 サイクルとした。
- 主要評価項目：INRC 基準に基づく客観的奏効
- 有効性評価：CR は 11 例の 20.8%、PR は 11 例の 20.8%、SD は 22 例の 41.5%、PD は 7 例の 13.2%、評価不能は 2 例の 3.8%であった。
- 安全性評価：観察されたグレード 3 以上の副作用は、疼痛 29.4%（15 例）、下痢 19.6%（10 例）、嘔吐 7.8%（4 例）、血小板減少 9.8%（5 例）、好中球減少 33.3%（17 例）、発熱、感染 35.3%（18 例）であった。
- 総合評価：TMZ、IRI、DIN 及び GM-CSF 併用レジメンは再発・難治性神経芽腫患者において有意な抗腫瘍活性を有する。

＜日本における臨床試験等＞

(1) 大戸佑二, 他. イリノテカン+テモゾロミド療法により多発骨転移の改善をみた再発神経芽腫の 1 例. 小児がん. 2008, 45, 297-301.

- 試験の種類：IRI/TMZ 併用療法を受けた再発神経芽腫の症例報告
- 対象：再発神経芽腫
- 例数：1 例
- 年齢：8 歳
- 用法・用量：IRI 50 mg/m^2 静注及び TMZ 150 mg/m^2 内服を 5 日間実施した。5 日間投与を 1 クールとし、休薬期間をおき約 1 ヵ月周期で合計 6 クール行った。
- 有効性評価：MIBG 画像では著明な改善がみられ治療前に見られていた多発骨転移の消失が確認できた。また、治療前の血清 NSE 値は 26 ng/mL と上昇していたが 6 クール後 10.2 ng/mL に減少し明らかな改善が見られた。
- 安全性評価：下痢（グレード 2）、遷延性の骨髄抑制（グレード 2/3）、肝機能低下（グレード 1）が出現した。また、血液学的副作用としては好中球減少（グレード 3）、血小板減少（グレード 2）がみられた。G-CSF の予防投与は 1 クール目では行わなかったが、グレード 3 の好中球減少発現のため 2 クール目からは治療直後から G-CSF を投与した。またイリノテカンによる下痢予防のため 2 クール目からは抗菌薬を投与した。さらに、2 クール目からはテモゾロミドの用量を 80%に減量したが、骨髄回復は速やかとなった。2 クール目以降は治療開始から 1 週間ほどで外泊が可能となり、患児の QOL を保つことができた。
- 総合評価：IRI/TMZ 併用療法は造血幹細胞移植後の神経芽腫再発例などに対して新たな治療選択 1 つとなりうると思われる。

(2) 中村こずえ, 他. 神経芽腫の中枢神経再発に対するイリノテカン+テモゾロミド療法の効果. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2012, 49, 507-511.

- 試験の種類：IRI/TMZ 併用療法を受けた再発性神経芽腫の症例報告
- 対象：診断時 3 歳 3 ヵ月、神経芽腫の男児。左副腎原発で初診時には骨髄転移と、眼窩骨と頭蓋骨に多発骨転移を認めたが脳実質には転移を認めなかった。MYCN 遺伝子は非増幅であったが、11qLOH が疑われた。JANB（Japan Study Group for Advanced Neuroblastoma）98 治療を行い、原発腫瘍を全摘後、自家末梢血幹細胞移植（PBSCT）を行い、腹部に放射線照射を行い治療終了としたが，PBSCT 8 ヵ月後に多発性中枢神経転移で再発した。
- 例数：1 例
- 年齢：再発時 4 歳 8 ヵ月
- 用法・用量：36 Gy の全脳照射を行った後、IRI（50～125 mg/m^2）点滴静注と TMZ カプセル又は点滴静注（150 mg/m^2）を 5 日間投与した。IRI 125 mg/m^2 では骨髄抑制、消化器症状が強かったため、第 5 クールより IRI 100 mg/m^2 及び TMZ 150 mg/m^2 との併用療法を 1 クール 4 週間で計 25 クールを実施した。
- 有効性評価：8 クール後より腫瘍の縮小を認めた。患者は再発 2 年 5 ヵ月後に中枢神経腫瘍の増悪で亡くなったが、治療日以外は死亡 1 ヵ月半前まで小学校に登校可能であった。
- 安全性評価：血液毒性（グレード 4)、嘔吐（グレード 2)、下痢（グレード 1)、AST/ALT 上昇（グレード 1)、発熱性好中球減少症（グレード 3）が発現した。
- 総合評価：全脳照射と併用した IRI/TMZ 併用療法は一過性ではあるが神経芽腫再発例で腫瘍縮小効果があり、比較的副作用が少なく患児の QOL を重視した治療を施行可能であった。中枢神経再発などの難治性神経芽腫の緩和的化学療法で考慮してよい治療と考えられる。

(3) 児玉 祐一, 他. 難治性固形腫瘍に対する IRI・TMZ 併用療法. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2015, 52(5), 405-408.

- 試験の種類：TMZ、IRI 療法を受けた難治性小児固形腫瘍の後方視的検討
- 対象：難治性小児固形腫瘍（ユーイング肉腫/PNET が 3 例、未分化肉腫、肝芽腫、乳児線維肉腫、腎芽腫、神経芽腫がそれぞれ 1 例）
- 例数：8 例（神経芽腫は 1 例）
- 年齢：14 歳（範囲 1.9-16 歳)、(神経芽腫は 6 歳）
- 用法・用量：TMZ（150 mg/m^2）と IRI（50 mg/m^2）を第 1～5 日目に投与し、21 日を 1 コースとした。8 例が計 27 コースの治療を受けた。
- 有効性評価：WHO 基準に基づき評価した神経芽腫症例での抗腫瘍効果は SD であった。

- 安全性評価：全症例での解析では、グレード 3 の下痢が 11%、グレード 3/4 の好中球減少が 33%、グレード 3/4 の血小板減少が 7.4%に発現した。
- 総合評価：TMZ、IRI 療法は日本人にも実行可能な薬剤の組み合わせであり、また、一定の抗腫瘍効果を認めたことから、難治性小児固形腫瘍の緩和的化学療法として有望である。

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

(1) Morgenstern DA, et al. Current and future strategies for relapsed neuroblastoma: challenges on the road to precision therapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2013, 35, 337-347.

再発・難治性神経芽腫に対する化学療法レジメンは、カンプトテシン系薬剤であるトポテカン及び IRI をシクロホスファミドや TMZ 等と併用する療法が中心となり、客観的な奏効率が得られるが、長期生存率が低い。

(2) Herd F, et al. A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma. Eur J Cancer. 2019, 111, 50‐58.

再発神経芽腫に対して TMZ 単剤に加え、TMZ とトポテカン又は IRI との併用、及び TMZ と IRI 及び DIN との併用の有効性が紹介されている。

（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）Pizzo PA, et al. Principle and Practice of Pediatric Oncology (Seventh edition). Wolters Kluwer. 2015, 790.

再発・難治性神経芽腫における第 II 相試験（ANBL0421 試験、 Bagatell et al. 2011）において、IRI と TMZ の併用療法の忍容性は良好であり、16%の奏効率を得た。IRI は静脈内投与に加え経口投与が可能であり、IRI と TMZ をバックボーンとした治療と分子標的治療との組み合わせで、更に解析が行われている。

＜日本における教科書等＞

１）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＞

１）米国：National Cancer Institute Physician Data Query（NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment. (Date of Latest Updates, 2025.4.28)

初発時に高リスクに分類された再発・難治性神経芽腫に対して TMZ と IRI の併用療法が推奨されている［エビデンスレベル : B4］。また、化学療法の TMZ と IRI に免疫療法の抗 GD2 抗体である DIN を併用する併用療法が、再発・難治性高リスク神経芽腫患者 53 例対象の

前向き試験結果［エビデンスレベル：C3］及び 146 例対象の後方視的コホート試験結果［エビデンスレベル：C2］を基に推奨されている。さらに再発・難治性高リスク神経芽腫に対する TMZ 及び IRI とベバシズマブとの併用療法が追記されている。

＜日本におけるガイドライン等＞

1）日本小児血液・がん学会による「小児がん診療ガイドライン 2016 年版、6 章 神経芽腫」

本ガイドラインには、神経芽腫の再発例に対する治療として TMZ と IRI との併用療法の有効性が以下のように記載されている。

再発後の化学療法については、トポテカン、IRI、TMZ などを含む多剤併用化学療法が複数報告されている。2011 年に COG から、多施設・前方視的研究として、IRI/TMZ 併用療法で、画像評価可能な腫瘍がみられる再発群では有効率（CR＋PR）を 11%、骨髄や MIBG シンチグラフィーで確認される再発群では有効率（CR＋PR）を ~~20~~19%と報告した。（Bagatell et al. 2011）。

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

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

1）本邦での製造販売後における神経芽腫に対する TMZ の使用症例

本邦での悪性神経膠腫の承認以降 2024 年 10 月 31 日までに、製造販売後の自発報告、文献・学会報告及び使用成績調査において収集した神経芽腫に対する TMZ（カプセル、点滴静注用）の使用症例は 28 例であった。このうち、IRI との併用例は 18 例であった。以下に症例の一覧を示す。

表 1：本邦での製造販売後における神経芽腫に対する TMZ の使用症例

No.	剤形	報告の種類	年齢	性別	原疾患	イリノテカンとの併用	有害事象名 (MedDRA PT)	重篤性	因果関係 (テモゾロミド)	転帰
1	カプセル	自発報告	1 歳	男性	神経芽腫	あり	適応外使用	－	－	－
2	カプセル	文献 (自発報告)	4 歳	男性	神経芽腫	あり	肺静脈閉塞	重篤	なし	死亡
3	点滴静注	自発報告	3 歳	女性	再発神経芽腫	不明（投与歴あり）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	重篤	あり	回復
							アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	重篤	あり	回復

4	カプセル	自発報告	青少年	男性	悪性神経芽腫（頸椎腫瘍）	なし	麻痺	重篤	なし	未回復
							再発神経芽腫	重篤	あり	不明
5	カプセル	文献(自発報告)	4歳	男性	神経芽腫再発	あり	適応外使用	－	－	－
6	カプセル	文献(自発報告)	不明	不明	再発神経芽腫	不明（投与歴あり）	適応外使用	－	－	－
7	カプセル	文献(自発報告)	小児	不明	神経芽腫	あり	適応外使用	－	－	－
8	カプセル	文献(自発報告)	5歳	男性	神経芽腫	不明（投与歴あり）	誤用量投与	－	－	－
							適応外使用	－	－	－
9	カプセル	文献(自発報告)	8歳	男性	副腎原発の神経芽腫	あり	適応外使用	－	－	－
10	カプセル	文献(自発報告)	4歳	女性	神経芽腫	あり	適応外使用	－	－	－
11	カプセル	自発報告	7歳	男性	神経芽腫(再発)	なし	悪心	重篤でない	あり	回復
							吐血	重篤	あり	回復
							嘔吐	重篤でない	あり	回復
12	カプセル	試験からの報告	7歳	男性	神経芽腫(再発)	なし	Ｃ－反応性蛋白増加	重篤でない	あり	回復
							感染	重篤でない	あり	回復
							Ｃ－反応性蛋白増加	重篤でない	なし	回復
							インフルエンザ	重篤でない	なし	回復
							疾患進行	重篤	なし	死亡
							好中球数減少	重篤でない	なし	回復
							Ｃ－反応性蛋白増加	重篤	なし	回復
							神経特異性エノラーゼ増加	重篤	なし	未回復
							内分泌検査異常	重篤	なし	未回復
							尿中バニリルマンデル酸増加	重篤	なし	未回復
							発熱	重篤でない	なし	回復
							発熱	重篤でない	なし	未回復
13	カプセル	文献(自発報告)	8歳	男性	神経芽腫	あり	下痢	重篤でない	あり	不明
							肝機能異常	重篤でない	あり	不明
							血小板数減少	重篤でない	あり	不明
							好中球数減少	重篤でない	あり	不明
							骨髄抑制	重篤	あり	不明
14	点滴静注	試験からの報告	4歳	男性	神経芽腫(再発)	なし	肝機能異常	重篤	なし	未回復
							汎血球減少症	重篤	あり	未回復
							低リン血症	重篤でない	あり	軽快
							低カリウム血症	重篤でない	なし	未回復
							脳出血	重篤	なし	死亡
							脳浮腫	重篤	なし	死亡
							痙攣発作	重篤	なし	未回復
							低マグネシウム血症	重篤でない	なし	未回復
							疾患進行	重篤	なし	死亡
15	カプセル	文献(自発報告)	3歳	男性	再発神経芽腫	あり	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	重篤でない	あり	不明
							アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	重篤でない	あり	不明
							下痢	重篤でない	あり	不明
							血小板数減少	重篤でない	あり	不明

							血中甲状腺刺激ホルモン増加	重篤でない	あり	不明
							骨髄異形成症候群	重篤	あり	不明
							腎機能障害	重篤でない	あり	不明
							赤血球数減少	重篤でない	あり	不明
							知能指数検査異常	重篤でない	あり	不明
							低身長	重篤でない	あり	不明
							難聴	重篤	あり	不明
							発熱性好中球減少症	重篤でない	あり	軽快
							嘔吐	重篤でない	あり	回復
16	カプセル	文献(自発報告)	10 歳	男性	神経芽腫 Stage4	あり	急性膵炎	重篤	あり	回復
17	カプセル	文献(自発報告)	小児	不明	神経芽腫(再発)	なし	血液毒性	重篤	あり	不明
18	カプセル	文献(自発報告)	4 月	男性	乳児期発症神経芽腫	あり	下痢	重篤でない	あり	不明
							血小板数減少	重篤でない	あり	不明
							好中球数減少	重篤でない	あり	不明
19	点滴静注	試験からの報告	6 歳	男性	神経芽腫(初発)	なし	肝機能異常	重篤でない	あり	回復
							白血球数減少	重篤でない	あり	回復
20	カプセル	文献(自発報告)	2 歳	男性	神経芽腫	なし	副作用	重篤でない	あり	不明
21	点滴静注	試験からの報告	4 歳	男性	進行性神経芽腫, 後縦隔原発神経芽腫	なし	真菌血症	重篤でない	なし	回復
							上部消化管出血	重篤でない	なし	回復
							播種性血管内凝固	重篤	なし	死亡
							肺炎	重篤	なし	死亡
22	カプセル	自発報告	小児	不明	神経芽腫	不明（投与歴あり）	悪心	重篤でない	あり	不明
23	点滴静注	試験からの報告	3 歳	男性	神経芽腫（初発）	なし	リンパ球数減少	重篤	あり	回復
							血小板数減少	重篤	あり	回復
							貧血	重篤	あり	回復
							Ｃ－反応性蛋白増加	重篤でない	なし	回復
							血中カリウム減少	重篤	なし	回復
							Ｃ－反応性蛋白増加	重篤でない	あり	回復
							肝障害	重篤でない	なし	回復
							白血球数減少	重篤	なし	回復
							血小板数減少	重篤	なし	回復
							発熱性好中球減少症	重篤	なし	回復
							Ｃ－反応性蛋白増加	重篤でない	あり	回復
							貧血	重篤	なし	回復
							Ｃ－反応性蛋白増加	重篤でない	なし	回復
							白血球数減少	重篤	なし	回復
							血小板数減少	重篤	なし	回復
							Ｃ－反応性蛋白増加	重篤でない	なし	回復
							発熱性好中球減少症	重篤	なし	回復
							貧血	重篤	なし	回復
							貧血	重篤	なし	回復
							貧血	重篤	なし	回復
							Ｃ－反応性蛋白増加	重篤でない	なし	回復
24			3 歳	男性		なし	低クロール血症	重篤でない	あり	回復

		点滴静注	試験からの報告			神経芽腫（再発2回目）		血小板数減少	重篤でない	あり	回復	
								低カリウム血症	重篤	あり	回復	
								貧血	重篤でない	あり	不明	
								リンパ球数減少	重篤でない	あり	回復	
								好中球数減少	重篤でない	あり	回復	
								白血球数減少	重篤でない	あり	回復	
								低カリウム血症	重篤	あり	不明	
								血小板数減少	重篤でない	あり	回復	
								貧血	重篤でない	なし	回復	
								貧血	重篤でない	なし	回復	
								貧血	重篤	なし	未回復	
								Ｃ－反応性蛋白増加	重篤	なし	回復	
								低カリウム血症	重篤	なし	回復	
								リンパ球数減少	重篤でない	なし	回復	
								血中乳酸脱水素酵素増加	重篤でない	なし	回復	
								血小板数減少	重篤	なし	回復	
								血中乳酸脱水素酵素増加	重篤	なし	未回復	
								Ｃ－反応性蛋白増加	重篤	なし	未回復	
								低カリウム血症	重篤	なし	未回復	
								尿中蛋白陽性	重篤でない	なし	未回復	
								リンパ球数減少	重篤でない	なし	未回復	
								γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	重篤	なし	未回復	
								アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	重篤	なし	未回復	
								アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	重篤	なし	回復	
								血中アルカリホスファターゼ増加	重篤	あり	未回復	
								血中ビリルビン増加	重篤	なし	未回復	
								抱合ビリルビン増加	重篤	なし	未回復	
								低クロール血症	重篤	なし	未回復	
								血中クレアチニン増加	重篤でない	なし	未回復	
								疾患進行	重篤	なし	死亡	
								アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	重篤	なし	回復	
								アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	重篤	なし	回復	
								サイトメガロウイルス感染	重篤	なし	回復	
								血小板数減少	重篤	なし	回復	
								血中クレアチニン増加	重篤	なし	未回復	
								血中ビリルビン増加	重篤でない	なし	回復	
								血中乳酸脱水素酵素増加	重篤	なし	回復	
								血中尿酸増加	重篤でない	なし	未回復	
								血中尿素増加	重篤	なし	未回復	
								血中尿素増加	重篤	なし	未回復	
								血中尿素増加	重篤	なし	回復	
								血中尿素増加	重篤	なし	回復	

							高尿酸血症	重篤でない	なし	回復
							低アルブミン血症	重篤でない	なし	回復
							低蛋白血症	重篤でない	なし	回復
							電解質失調	重篤	なし	回復
							尿潜血陽性	重篤	なし	未回復
							尿蛋白	重篤	なし	未回復
							尿中ブドウ糖	重篤でない	なし	回復
							敗血症	重篤	なし	回復
							白血球数減少	重篤	なし	回復
							白血球数減少	重篤	あり	不明
							発熱	重篤	なし	回復
							発熱性好中球減少症	重篤	なし	回復
							発熱性好中球減少症	重篤	なし	回復
							発熱性好中球減少症	重篤	なし	回復
							貧血	重篤	なし	回復
25	点滴静注	文献(自発報告)	1 歳	女性	神経芽腫	あり	発熱性好中球減少症	重篤	あり	回復
							発熱性好中球減少症	重篤	あり	回復
							好中球減少症	重篤	あり	回復
26	カプセル	文献(自発報告)	9 歳	女性	神経芽腫	あり	好中球減少症	重篤	あり	回復
							好中球減少症	重篤	あり	回復
							好中球減少症	重篤	あり	回復
27	点滴静注	文献(自発報告)	2 歳	女性	神経芽腫	あり	好中球減少症	重篤	あり	回復
							好中球減少症	重篤	あり	回復
							好中球減少症	重篤	あり	回復
							好中球減少症	重篤	あり	回復
28	カプセル	文献(自発報告)	5 歳	男性	神経芽腫	あり	薬効欠如	－	－	－

MedDRA バージョン：27.0J
有害事象名の「適応外使用」、「誤用量投与」、「薬効欠如」については、データベースに入力のある通り記載した。

2）国内における TMZ 投与に関するアンケート調査（要望番号：IV-137 日本小児血液・がん学会 未承認薬・適応外薬の要望書より）

調査方法

調査対象施設：日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）参加 124 施設（資料 49）

調査期間：2020 年 8 月 8 日～2020 年 9 月 16 日

調査対象：これまでに TMZ 投与を実施された神経芽腫症例

結果

回答施設 77 施設（投与歴あり 59 施設）

TMZ 投与例 202 例

1．背景

・発症年 2002 年～2020 年

・発症時年齢 0～18 歳（中央値 3 歳）

・性別男 117 例、女 85 例

・発症時リスク分類 高リスク 194 例、中間リスク 8 例

・TMZ 使用時病期 再発 161 例、初発 40 例、不明 1 例

２．治療内容

(1)TMZ 開始年 2007～2020 年

(2)TMZ 開始時年齢 0～19 歳（中央値 5 歳）

0 歳	10 例
1 歳	29 例
2～11 歳	163 例
12～18 歳	9 例
19 歳	1 例
不明	2 例

(3)実施レジメン数 248 レジメン（202 症例）

(4)実施コース数

全症例合計 1358 コース

レジメン単位 1～56 コース（中央値 3 コース）

(5)TMZ 投与方法（202 症例、248 レジメン）

経口	112
静注	134
不明	2

全例 1 日 1 回投与

(6)-1 TMZ1 回投与量（まとめ）

投与量 mg/m^2	レジメン数
< 100	16
100	104
100～150	12
150	94
> 150	21

(6)-2 TMZ1 回投与量及び投与日数（詳細）

投与量 mg/m^2	総レジメン数	投与日（それぞれのレジメン数）day
不明	1	1-5(1)
10	1	1-5(1)
30	1	1-14 or 1-28(1)
40	1	1-5(1)
50	1	1-5(1)
55	1	連日(1)
60	1	1-5(1)
70	1	1-5(1)
75	5	1-5(1), 1-9(1), 1-20(1), 連日(1)

80	2	1-5(2)
83	1	1-3(1)
93	1	1-5(1)
100	104	1-3(1), 1-4(1), 1-5(99), 8-12(1), 1-5 かつ 8-12(1), 不明(1)
110	2	1-5(2)
113	1	1-5(1)
120	2	1-5(2)
125	2	1-5(2)
130	4	1-3(1), 1-5(3)
140	1	1-5(1)
150	94	1-3(3), 1-4(3), 1-5(86), 8-12(1), 1-5 かつ 8-12(1)
200	2	1-5(2)
250	19	1-3(2), 1-5(17)

(7)-1 併用化学療法剤別によるレジメンの種類（まとめ）

薬剤	レジメン数
併用なし（単独）	12
IRI	204
エトポシド	15
ノギテカン	18
カルボプラチン	9
ビンクリスチン	7

(7)-2 併用薬別によるレジメン種類（詳細）

①TMZ 単独

TMZ 10 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 75 mg/m^2 (day1-9)	1
TMZ 75 mg/m^2 (day1-20)	1
TMZ 80 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-3)	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 130 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 150 mg/m^2 (day1-5)	3
TMZ 200 mg/m^2 (day1-5)	1
不明	

②TMZ＋IRI

TMZ 40 mg/m^2 (day1-5) + IRI 20 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 55 mg/m^2 (連日) + IRI 40 mg/m^2 (day1-3, 8-10)	1
TMZ 60 mg/m^2 (day1-5) + IRI 20 mg/m^2 (day1-5)	1

TMZ 70 mg/m^2 (day1-5) + IRI 20 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 75 mg/m^2 (day1-5) + IRI 60 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 80 mg/m^2 (day1-5) + IRI 30 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 83 mg/m^2 (day1-5) + IRI 33 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 93 mg/m^2 (day1-5) + IRI 30 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 10 mg/m^2 (day1-4)	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 10 mg/m^2 (day1-5)	7
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 10 mg/m^2 (day1-5, 7-11)	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 10 mg/m^2 (day1-5, 8-12)	29
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 20 mg/m^2 (day1-5)	16
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 20 mg/m^2 (day1-5, 7-11)	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 20 mg/m^2 (day1-5, 8-12)	33
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 30 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 40 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 20 mg/m^2 (day1-3, 8-10)	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 50 mg/m^2 (day1-5)	3
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 100 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 100 mg/m^2 (day1-5, 8-12)	1
TMZ 110 mg/m^2 (day1-5) + IRI 70 mg/m^2 (day1-3)	1
TMZ 113 mg/m^2 (day1-5) + IRI 40 mg/m^2 (day1-3, 8-10)	1
TMZ 120 mg/m^2 (day1-5) + IRI 50 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 125 mg/m^2 (day1-5) + IRI 50 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 130 mg/m^2 (day1-5) + IRI 10 mg/m^2 (day1-5, 8-12)	1
TMZ 130 mg/m^2 (day1-3) + IRI 40 mg/m^2 (day1-3)	1
TMZ 150 mg/m^2 (day1-3) + IRI 40 mg/m^2 (day1-3)	1
TMZ 150 mg/m^2 (day1-3) + IRI 70 mg/m^2 (day1-3)	1
TMZ 150 mg/m^2 (day1-4) + IRI 50 mg/m^2 (day1-4)	1
TMZ 150 mg/m^2 (day1-5) + IRI 40 mg/m^2 (day1-5)	7
TMZ 150 mg/m^2 (day1-5) + IRI 50 mg/m^2 (day1-5)	51
TMZ 150 mg/m^2 (day1-5) + IRI 50 mg/m^2 (day1)	1
TMZ 150 mg/m^2 (day1-5) + IRI 50 mg/m^2 (day6-10)	1
TMZ 150 mg/m^2 (day1-5, 8-12) + IRI 20 mg/m^2 (day1-5, 8-12)	1
TMZ 150 mg/m^2 (day8-12) + IRI 40 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 200 mg/m^2 (day8-12) + IRI 50 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 250 mg/m^2 (day1-3) + IRI 50 mg/m^2 (day1-3)	1
TMZ 250 mg/m^2 (day1-5) + IRI 50 mg/m^2 (day1-5)	8

③TMZ+IRI＋ビンクリスチン（VCR）	
詳細不明	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 15 mg/m^2 (day1-5, 8-12)	
+ VCR 1.5 mg/m^2 (day1,8)	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 20 mg/m^2 (day1-5, 8-12)	
+ VCR 1.5 mg/m^2 (day1,8)	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 50 mg/m^2 (day1-5)	
+ VCR 1.5 mg/m^2 (day1)	1
TMZ 120 mg/m^2 (day1-5) + IRI 50 mg/m^2 (day1-5)	
+ VCR 1.5 mg/m^2 (day1)	1
TMZ 125 mg/m^2 (day1-5) + IRI 50 mg/m^2 (day1-5)	
+VCR 1.5 mg/m^2 (day1)	1
④TMZ+IRI+カルボプラチン（CBDCA）	
TMZ 250 mg/m^2 (day1-5) + IRI 50 mg/m^2 (day1-5)	
+ CBDCA 500 mg/m^2 (day1)	3
TMZ 250 mg/m^2 (day1-5) + IRI 50 mg/m^2 (day1-5)	
+ CBDCA 500 mg/m^2 (day1-2)	5
TMZ 250 mg/m^2 (day1-5) + IRI50 mg/m^2 (day1-5)	
+ CBDCA 700 mg/m^2 (day1-2)	1
⑤TMZ + IRI + エトポシド（ETP）	
TMZ130 mg/m^2 (day1-3) + IRI40 mg/m^2 (day1-3)	
+ ETP 100 mg/m^2 (day1-3)	1
⑥TMZ + ノギテカン（Topo）	
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + Topo 0.75 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + Topo 1 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 130 mg/m^2 (day1-5) + Topo 1 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 140 mg/m^2 (day1-5) + Topo 1 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 150 mg/m^2 (day1-5) + Topo 0.75 mg/m^2 (day1-5)	7
TMZ 150 mg/m^2 (day1-5) + Topo 1 mg/m^2 (day1-5)	4
⑦TMZ + Topo + CBDCA	
TMZ 150 mg/m^2 (day1-3) + Topo 1 mg/m^2 (day1-3)	
+ CBDCA 150 mg/m^2 (day1-3)	1
TMZ 250 mg/m^2 (day1-3) + Topo 1 mg/m^2 (day1-3)	
+ CBDCA 75 mg/m^2 (day1-3)	1
⑧TMZ + Topo + メルファラン（MEL）	
TMZ 250 mg/m^2 (day1-5) + Topo 4 mg/m^2 (day1-5)	
+ MEL 70 mg/m^2 (day1-3)	1

⑨TMZ + ETP

TMZ 30 mg/m^2 (day1-14) + ETP 40 mg/m^2 (day1-21)	1
TMZ 50 mg/m^2 (day1-5) + ETP 150 mg/m^2 (day1-5)	1
TMZ 75 mg/m^2 (連日) + ETP 75 mg/m^2 (day1-14)	1
TMZ 110 mg/m^2 (day1-5) + ETP 55 mg/m^2 (day1-3)	1
TMZ 150 mg/m^2 (day1-5) + ETP 25 mg/m^2 (day1-12)	1
TMZ 150 mg/m^2 (day1-4) + ETP 50 mg/m^2 (day1-12)	1
TMZ 150 mg/m^2 (day1-5) + ETP 50 mg/m^2 (day1-12)	3
TMZ 150 mg/m^2 (day1-5) + ETP 25 mg/m^2 (day1-14)	3

⑩TMZ + ETP + VCR

TMZ 75 mg/m^2 (連日) + ETP 150 mg/m^2 (day1-3) + VCR 1.5 mg/m^2 (day1)	1

考察、まとめ

神経芽腫は小児がんの中で約 10%程度を占め、高リスクの 3 年無病生存率は 30～40%程度と予後不良の疾患である。再発後の標準治療は確立されていない。

日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）124 施設に対し、神経芽腫に対する TMZ 投与の実態調査を行い、77 施設より回答が得られ 59 施設で計 202 症例に対し TMZ が投与されていた。

多くは神経芽腫の再発例もしくは難治例に対し使用されていたが、20%程度は高リスク神経芽腫の初発時より使用されていた。TMZ 開始年齢は 90%が 10 歳未満であった。複数の TMZ 含有レジメンで治療されている症例があり 202 例に対し 248 レジメン、計 1358 コースが実施されていた。同じレジメンを 56 コース実施されている症例もみられた。

投与方法としては、経口、注射がそれぞれ約半々であった。さまざまなレジメンが実施されていたが、TMZ の用量については、100 mg/m^2/日及び 150 mg/m^2/日がそれぞれ 104 及び 94 レジメンとなっており全体の 80%を占めていた。これらの多くは 5 日間投与で実施されていた。TMZ との併用化学療法剤としては IRI が 80%を占めており、ノギテカンやエトポシドが続いた。数多くの種類のレジメンが実施されていたが、代表的なレジメンは、①TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 10 mg/m^2 (day1-5, 8-12)（29 レジメン）、②TMZ 100 mg/m^2 (day1-5) + IRI 20 mg/m^2 (day1-5, 8-12)（33 レジメン）、③TMZ 150 mg/m^2 (day1-5) + IRI 50 mg/m^2 (day1-5)（51 レジメン）であった。

有害事象としては血液毒性が強く出現しており、グレード 3 以上の白血球減少及び好中球減少はそれぞれ約 70%にみられた。発熱性好中球減少症は 12%にみられた。アスペルギルス肺炎や *Staphylococcus epidermidis* 菌血症を合併した症例もみられ、感染に注意が必要と考えられた。グレード 3 以上の貧血及び血小板減少はそれぞれ 49%及び 41%であった。グレード 4 以上の非血液毒性として、AST 及び ALT 増加、クレアチン増加がそれぞれ 3 例及び 2 例にみられた。クレアチニン増加をきたした症例については TMZ 投与前より終末

期で全身状態不良であり原疾患の影響が強かったとのコメントであった。TMZ との関連が否定できない死亡は 0 例であった。代表的なレジメンについて有害事象は全体の有害事象と比較してその頻度に大きな差はみられなかった。

有効性については、28%に奏効（CR＋PR）を認め、SD も 35%にみられた。有効 SD 期間の中央値は 6 ヵ月であり、56 ヵ月も SD を維持できた症例もみられた。また再発例に限定して有効性を解析したが大きな違いは認めなかった。

予後が非常に不良である再発・難治神経芽腫において、TMZ の投与はおおむね問題なく実施されており、かつ有効性は十分あると考えられた。

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

外国人における有効性のエビデンスとしては、TMZ の用量は要望された用量より高い 150 mg/m^2 だが投与スケジュールは要望内容と同じである TMZ と IRI との併用療法の有効性及び安全性を検討した再発・難治性神経芽腫を対象とした臨床試験において、奏効の評価が可能な難治性患者 19 例のうち 2 例の CR と 7 例の腫瘍縮小を含む 9 例が病勢の退縮を示し、進行性患者 17 例のうち 1 例の PR と 2 例の腫瘍縮小を含む 3 例において病勢の退縮が認められたことが報告されている（Kushner et al, 2006）。また、IRI の用量及び投与スケジュールは異なっているが、TMZ と IRI との併用療法により CR 4 例を含む奏効例が 15%（8/55 例）の症例において見られたことが報告されている（Bagatell et al, 2011）。これらのエビデンスに基づき、米国及び英国のガイドライン（NCI-PDQ、CCLG）では、再発・難治性神経芽腫に対して TMZ と IRI との併用療法が推奨されている。また、カナダのガイドラインでも、根拠論文は不明だが再発神経芽腫に対して TMZ と IRI との併用療法が推奨されている。

本邦では要望内容の用法・用量を検討した TMZ と IRI との併用療法に関する前向きの臨床試験は行われておらず、本邦のガイドライン（小児がん診療ガイドライン 2016 年版、6 章 神経芽腫）には上記の海外試験における TMZ と IRI との併用療法の有効性データが引用されている。本邦における後方視的研究によると（児玉ら, 2015）「IRI、TMZ 療法は日本人にも実行可能な薬剤の組み合わせであり、また、一定の抗腫瘍効果を認めたことから、難治性小児固形腫瘍の緩和的化学療法として有望である。」と記載されている。さらに、大戸（大戸ら, 2008）や中村（中村ら, 2012）による再発神経芽腫対象の症例報告においても、TMZ と IRI との併用で治療した症例で奏効がみられている。

このように日本人における有効性については極めて症例数が限られているが、再発・難治性神経芽腫患者を対象とした TMZ と IRI との併用療法による有効例の報告がある。

（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

外国人の再発・難治性神経芽腫患者における TMZ と IRI との併用療法の安全性のエビデンスについて、Kushner らは以下のように報告している。

- TMZ 150 mg/m^2/日（経口投与）及び IRI 50 mg/m^2/日（点滴静注投与）との併用で第 1～5 日に 1 日 1 回投与することにより、グレード 3 の肝酵素の上昇（1 例）、グレード 2/3 の下痢、骨髄抑制などが認められたが、いずれも管理可能であり臨床的に重要ではなかった（Kushner et al. 2006）。

TMZ と IRI との併用療法で治療された日本人再発神経芽腫患者における安全性に関して、以下のように報告されている。

- TMZ 150 mg/m^2/日（経口投与）及び IRI 50 mg/m^2/日（点滴静注投与）との併用療法で治療された難治性小児固形腫瘍（神経芽腫を含む）においてグレード 3/4 の血液毒性、グレード 3 の下痢などの有害事象が発現したが、有害事象による治療の遅延はなく、同併用療法は日本人にも実行可能な薬剤の組み合わせである（児玉ら, 2015）。
- グレード 3～4 の血液毒性及びグレード 2 の下痢などが発現したが、「TMZ と IRI との併用療法は造血幹細胞移植後の神経芽腫再発例などに対して新たな治療選択 1 つとなりうると思われる（大戸ら, 2008）。」、「比較的副作用が少なく患児の QOL を損なうことなく施行可能であった（中村ら, 2012）。」（それぞれ、1 例の症例報告）。

以上のことから、国内外で TMZ と IRI との併用療法によりグレード 3 以上の有害事象が発現しているが、適切に管理することで安全性の懸念は大きくないと考える。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

（１）及び（２）において、TMZ と IRI との併用療法は、再発・難治性神経芽腫に対して有効性があり、安全性も忍容できることを述べた。

TMZ と IRI との併用療法により、一定の抗腫瘍効果が期待でき、毒性も管理可能であるとの報告に基づき、米国及び英国のガイドライン（NCI-PDQ、CCLG）では、再発・難治性高リスク神経芽腫に対する治療選択肢の一つとして位置づけられている。なお NCI-PDQ では、TMZ と IRI との併用療法に DIN を併用する療法も治療選択肢として位置づけられている。一方、本邦のガイドライン（日本小児血液・がん学会、2016 年度版）には、海外の再発・難治性神経芽腫を対象とした臨床試験において TMZ と IRI との併用療法により一定の抗腫瘍効果が見られたことが記載されている。また、TMZ と IRI との併用療法を実際に投与された国内症例において、腫瘍縮小が見られたとの報告や、血液毒性などの有害事象は管理可能であることから TMZ と IRI との併用療法は日本人にも実行可能な薬剤の組み合わせであると報告されている。

要望内容の効能・効果における薬事承認を得るための臨床試験の実施可能性について検討するために、日本小児血液・がん学会の疾患登録集計結果（日本小児血液・がん学会, 2018-2022）を基に、国内の再発・難治性高リスク神経芽腫の患者数を推定した。その結果、再

発・難治性高リスク神経芽腫の患者数は年間あたり約 25 例と推定された。承認申請に必要なレベルの治験データを得るためには参加施設を神経芽腫治療に精通し過去に治験参加の経験を有する小児がん拠点病院等の医療機関に限定する必要があること、及び治験参加のための適格基準を満たす患者数は更に少なくなることから、国内で再発・難治性高リスク神経芽腫対象の臨床試験を実施することは困難な状況にある。

また、要望内容の TMZ の用法・用量である「IRI との併用において、通常、TMZ として 1 回 100 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。」は、本邦において既承認となっている再発又は難治性のユーイング肉腫の場合の用法・用量と同一であり、ガイドラインの根拠となる報告や臨床使用実態での用法・用量とも矛盾はない。

一方、日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）参加施設（124 施設）に対して実施した神経芽腫対象のテモゾロミドの臨床使用実態に関するアンケート調査結果によれば、IRI との併用で最も使用された TMZ の用法・用量は TMZ 150 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間の経口投与であり（６．（２）２）国内における TMZ 投与に関するアンケート調査の項参照）、更に IRI との併用で TMZ 150 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間経口投与した時の有効性・安全性は、既に海外試験（Kushner et al, 2006）及び国内試験（児玉ら, 2015）において検討されており、いずれの試験においても、IRI と TMZ の併用は一定の抗腫瘍効果が期待でき毒性も管理可能であると結論されていることから TMZ の用量として 150 mg/m^2 を追加することは妥当と考える。

以上より、再発又は難治性神経芽腫を対象に「IRI との併用において、通常、TMZ として 1 回 100 mg/m^2 又は 150 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。」との用法・用量による有効性及び安全性は医学薬学上公知と考えられること、及び臨床試験の実施が困難であることから、企業は海外並びに国内での使用実態に基づいた公知申請による開発が妥当と考え、これを希望する。

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

再発又は難治性の神経芽腫

TMZ と IRI 併用療法については、海外の診療ガイドラインにおいて再発・難治例に対する治療選択肢の一つとして推奨されている。本邦でも TMZ と IRI との併用で再発・難治性神経芽腫に使用され有効性と安全性が確認されていることから、上記の効能・効果を設定した。

（２）用法・用量について

＜テモダールカプセル 20 mg、テモダールカプセル 100 mg＞
再発又は難治性神経芽腫の場合：IRI との併用において、通常、TMZ として 1 回 100 mg/m^2 又は 150 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。
これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。

＜テモダール点滴静注用 100 mg＞
再発又は難治性神経芽腫の場合：IRI との併用において、通常、TMZ として 1 回 100 mg/m^2 又は 150 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間投与し、16 日間以上休薬する。
これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。

TMZ 単独の小児患者での MTD は放射線照射歴のない場合は 215 mg/m^2、放射線照射がある場合は 180 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与とされている（Nicholson et al, 1998）。また本邦の悪性神経膠腫の用法・用量は、再発例において TMZ として 1 回 150 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、23 日間休薬する。この 28 日を 1 クールとし、次クールで 1 回 200 mg/m^2 に増量することができるとされている（テモダールカプセル及び点滴静注インタビューフォーム）。米国、欧州及び豪州では、以上とほぼ同様の効能・効果、用法・用量で 3 歳以上の小児対象に TMZ の適応が得られている（米国、欧州及び豪州添付文書）。

一方海外の診療ガイドラインでは IRI との併用で TMZ 100 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する方法が推奨されている（CCLG）。本邦において再発又は難治性のユーイング肉腫の場合「イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とされており、IRI との併用における TMZ 100 mg/m^2 の有効性・安全性は確立していると考えられる。また国内での使用実績でも IRI との併用で TMZ 100～150 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間投与が頻用されており、特に 150 mg/m^2 の使用頻度が最も高かった（６.（２）２）国内における TMZ 投与に関するアンケート調査の項参照）。さらに、IRI と TMZ 150 mg/m^2 との本併用レジメンの有効性・安全性に関しては、国内（児玉ら, 2015）及び国外（Kushner et al, 2006）での臨床試験において既に検討されており、いずれの試験においても IRI と TMZ の併用は一定の抗腫瘍効果が期待でき毒性も管理可能であると結論されていることから TMZ の用量として 150 mg/m^2 を追加することは妥当と考える。

以上を踏まえ、小児血液・がん専門医等小児悪性固形腫瘍の治療に精通した医師により患者及び併用レジメン選択が適切になされることを前提に「IRI との併用において、通常、TMZ として 1 回 100 mg/m^2 又は 150 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する。」の用法・用量とすることは可能と考える。

またテモダール点滴静注用に関しては経口投与のカプセル剤と生物学的同等性が示されている（テモダール点滴静注添付文書、Diez et al, 2010）。また米国、EU 及び豪州において

3 歳以上の小児に対してカプセル製剤と同じ用量で適応が得られている事（米国、欧州及び豪州添付文書）から今回の申請においてもカプセル製剤と同じ効能・効果、用量で取り扱うこととした。カプセル製剤の嚥下が困難な幼少児の治療において極めて有用な選択肢となり得る。

（３）上記（１）及び（２）以外の添付文書の記載内容について

１）国内外の添付文書の記載内容（注意喚起等）の異同について

国内においては同一有効成分を有する製剤について、添付文書の比較を行ったが異なる記載はなかった。海外添付文書［米国、英国（欧州）、加国、豪州］の記載内容（注意喚起等）の異同については別表として添付した（添付資料 1)。一重下線は、本邦の添付文書には記載がないが、海外添付文書に記載がある箇所を示している。今回の要望である適応追加は比較対照とした本邦以外の各国において承認及び開発予定はなく（「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」参照)、各添付文書に当該記載はなかった。このため、本邦の添付文書との異同に基づき適応追加項目に関連して改訂する必要がある項目はないと考える。

２）上記１）以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

「8. 重要な基本的注意」に下記項目を追加する。

8.8 再発又は難治性神経芽腫に本剤を使用する際には、関連文献（「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」、国内外のガイドライン等の最新の情報 等）を熟読すること。

再発・難治性神経芽腫に本剤を使用する際には、上記関連文献を熟読する必要があると考え、「8. 重要な基本的注意」の 8.8 項として追加する。

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

なし

（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. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価 ＜抗がん WG＞ テモゾロミド（要望番号；Ⅳ-137）
2. 米国添付文書. 2023.
3. 欧州添付文書. 2024.
4. 加国添付文書. 2022.
5. 豪州添付文書. 2024.
6. Bagatell R, 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, 208-213.
7. Bagatell R, et al. Phase 1 trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. Pediatr Blood Cancer. 2014, 61, 833-839.
8. Bay SB, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide treatment for refractory/relapsed pediatric solid tumors: A single center experience. J Oncol Pharm Pract. 2019, 25, 1343-1348.
9. Canadian Cancer Society. Treatments for recurrent neuroblastoma (Last medical review: January 2020) https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/neuroblastoma/treatment/recurrent（アクセス日：2026年1月7日）
10. Children’s Cancer and Leukemia Group (CCLG). Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma. 2015.
11. Diez BD, et al. Evaluation of the exposure equivalence of oral versus intravenous temozolomide. Cancer Chemother Pharmacol. 2010, 65, 727-734.
12. DuBois SG, et al. Phase I Study of the Aurora A Kinase Inhibitor Alisertib in Combination With irinotecan and Temozolomide for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A NANT (New Approaches to Neuroblastoma Therapy) Trial. J Clin Oncol. 2016, 34, 1368-1375.
13. DuBois SG, et al. Phase II Trial of Alisertib in Combination with irinotecan and Temozolomide for Patients with Relapsed or Refractory Neuroblastoma. Clin Cancer Res. 2018, 24, 6142-

6149.
14. Federico SM, et al. A Pilot Trial of Humanized Anti-GD2 Monoclonal Antibody (hu14.18K322A) with Chemotherapy and Natural Killer Cells in Children with Recurrent/Refractory Neuroblastoma. Clin Cancer Res. 2017, 23, 6441-6449.
15. Herd F, et al. A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma. Eur J Cancer. 2019, 111, 50-58.
16. Kushner BH, et al. irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. J Clin Oncol. 2006, 24, 5271-5276.
17. Kushner BH, et al. High-dose carboplatin-irinotecan-temozolomide: treatment option for neuroblastoma resistant to topotecan. Pediatr Blood Cancer. 2011, 56, 403-408.
18. Modak S, et al. Combination of bevacizumab, irinotecan, and temozolomide for refractory or relapsed neuroblastoma: Results of a phase II study. Pediatr Blood Cancer. 2017, 64(8).
19. Mody R, et al. irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COGANGL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017, 18, 946-957.
20. Mody R, et al. Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2020, 38, 2160-2169.
21. Moreno L, et al. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPEN European phase II clinical trials. Pediatr Blood Cancer 2017, 64, 25–31.
22. Morgenstern DA, et al. Current and future strategies for relapsed neuroblastoma: challenges on the road to precision therapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2013, 35, 337-347.
23. National Cancer Institute-Physician Data Query (NCI-PDQ). Neuroblastoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq（アクセス日：2026 年 1 月 7 日）
24. Nicholson HS, et al. Phase I Study of Temozolomide in Children and Adolescents with Recurrent Solid Tumors: A Report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol. 1998, 16, 3037-3043.
25. Pizzo PA, et al. Principle and Practice of Pediatric Oncology (Seventh edition). Wolters Kluwer. 2015.
26. Wagner LM, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2004,10, 840-848.
27. Wagner LM, et al. Phase I trial of oral irinotecan and temozolomide for children with relapsed high-risk neuroblastoma: a new approach to neuroblastoma therapy consortium study. J Clin Oncol. 2009, 27, 1290-1296.

28. Wagner L, et al. Pilot study of vincristine, oral irinotecan, and temozolomide (VOIT regimen) combined with bevacizumab in pediatric patients with recurrent solid tumors or brain tumors. Pediatr Blood Cancer. 2013, 60, 1447-1451.
29. 大戸佑二, 他. イリノテカン+テモゾロミド療法により多発骨転移の改善をみた再発神経芽腫の 1 例. 小児がん. 2008, 45, 297-301.
30. 児玉 祐一, 他. 難治性固形腫瘍に対するイリノテカン・テモゾロミド併用療法. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2015, 52(5), 405-408.
31. 中村こずえ, 他. 神経芽腫の中枢神経再発に対するイリノテカン+テモゾロミド療法の効果. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2012, 49, 507-511.
32. 日本小児血液・がん学会. 小児がん診療ガイドライン 2016 年版. 金原出版株式会社. 2016.

別添

第 60 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和６年９月 27 日）資料 3-4（抄）

要望番号	Ⅳ-137	要 望 者 名	日本小児血液・がん学会
要望された医薬品		一 般 名	テモゾロミド
		会 社 名	MSD 株式会社 日本化薬株式会社
要 望 内 容		効能・効果	再発・難治性神経芽腫
		用法・用量	＜テモダールカプセル 20 mg、同カプセル 100 mg、テモゾロミド錠 20 mg「NK」、同錠 100 mg「NK」＞ 再発又は難治性神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間、経口投与し、16 日間以上休薬する これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者状態により適宜減量する。 ＜テモダール点滴静注用 100 mg＞ 再発又は難治性神経芽腫の場合：イリノテカンとの併用において、通常、テモゾロミドとして 1 回 100 mg/m^2 を 1 日 1 回連日 5 日間投与し、16 日間以上休薬する。 これを 1 クールとし、投与を反復する。なお、患者の状態により適宜減量する。
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ア 〔特記事項〕 再発・難治性神経芽腫は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」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 ウ 〔特記事項〕 要望内容について欧米等 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、並びに国内外の臨床試験成績等から、テモゾロミドとイリノテカン塩酸塩水和物との併用投与は、再発・難治性神経芽腫患者に対して欧米等において標準的治療に位置付けられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても、国内における有用性が期待できると考えられる。したがって、「ウ」に該当すると判断した。	
備 考			