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
イリノテカン塩酸塩水和物
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：イリノテカン塩酸塩水和物	
	販売名：トポテシン点滴静注 40 mg、同点滴静注 100 mg	
	会社名：アルフレッサ ファーマ株式会社	
要望者名	日本小児血液・がん学会、神経芽腫の会	
要望内容	効能・効果	再発・難治性神経芽腫
	用法・用量	テモゾロミドとの併用にて 50 mg/m^2 を day 1～5 に点滴静注、21 日毎。 テモゾロミド 100 mg/m^2/日 day 1～5
	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	（特記事項等） イリノテカン塩酸塩は神経芽腫を含む小児悪性固形腫瘍に対して、下記の用法・用量で適応を取得している。 イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、20 mg/m^2 を 5 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2 回繰り返し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。 本要望では、神経芽腫に対してイリノテカン塩酸塩 50 mg/m^2 を day 1～5 に点滴静注、21 日毎の適応追加を要望する。	

２．要望内容における医療上の必要性について

第 63 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 7 年 5 月 9 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Ⅱ相試験（別紙の企業見解、p8～16）、国内外の後方視的研究

（別紙の企業見解 p16、p18）、海外の教科書、国内外の診療ガイドライン、公表文献等から、再発・難治性神経芽腫に対するイリノテカン塩酸塩水和物（以下、「本薬」）の有効性は期待できる。

- 安全性について、海外第Ⅱ相試験（別紙の企業見解、p8～16）、国内外の後方視的研究（別紙の企業見解 p16、p18）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）

小児悪性固形腫瘍

（既承認の内容から変更なし）

【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、本薬は小児悪性固形腫瘍に係る効能・効果で既に承認されていることから、効能・効果を変更する必要はないと判断した。

（２）用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

（1）

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌（手術不能又は再発）及び有棘細胞癌は A 法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌（手術不能又は再発）は A 法又は B 法を使用する。また、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）は C 法を、小児悪性固形腫瘍は D 法を、治癒切除不能な膵癌は E 法を使用する。

（A 法～C 法、E 法：省略）

D 法：

イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、20 mg/m^2 を 5 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2 回繰り返し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。
なお、再発又は難治性の神経芽腫に対して、テモゾロミドと併用する場合には、イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、50 mg/m^2 を 5 日間連日点滴静注し、少なくとも 16 日間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。
なお、D 法及び E 法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

（2）
A 法…（以降、省略）
D 法では、本剤投与時、投与量に応じて 100 mL 以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60 分以上かけて点滴静注する。

（既承認の内容から下線部追加）

【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、要望内容の用法・用量による本薬の使用経験が集積されており、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テモゾロミド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 63 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 7 年 5 月 9 日）資料 4-3（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
イリノテカン塩酸塩水和物
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：イリノテカン塩酸塩水和物	
	販売名：①トポテシン点滴静注 40 mg ②トポテシン点滴静注 100 mg	
	会社名：①②アルフレッサ ファーマ株式会社	
要望者名	日本小児血液・がん学会、神経芽腫の会	
要望内容	効能・効果	再発・難治性神経芽腫
	用法・用量	テモゾロミドとの併用にて 50 mg/m^2 を day1～5 に点滴静注、21 日毎。 テモゾロミド 100 mg/m^2/日 day1～5
	効能･効果及び用法･用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考	（特記事項等） イリノテカン塩酸塩は神経芽腫を含む小児悪性固形腫瘍に対して、下記の用法・用量で適応を取得している。 イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1 日 1 回、20 mg/m^2 を 5 日間連日点滴静注する。これを 1 週毎に 2 回繰り返し、少なくとも 1 週間休薬する。これを 1 クールとして、投与を繰り返す。 本要望では、神経芽腫に対してイリノテカン塩酸塩 50 mg/m^2 を day 1～5 に点滴静注、21 日毎の適応追加を要望する。なお、本開発要望は、再発・難治性神経芽腫を対象としたイリノテカン塩酸塩との併用におけるテモゾロミドの開発要望 IV-137）でのイリノテカン塩酸塩の用法･用量の追加に関する要望である。	

２．要望内容における医療上の必要性について

（１）適応疾病の重篤性についての該当性

第 63 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 7 年 5 月 9 日）において、「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＞[1)] のとおり評価された。

（２）医療上の有用性についての該当性

第 63 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 7 年 5 月 9 日）において、「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＞[1)] 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）	
備考	承認なし ＜開発状況*：確認できず＞（2025 年 5 月 29 日現在） ＜公的医療保険：なし＞
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）	
備考	承認なし ＜開発状況*：確認できず＞（2025 年 5 月 29 日現在） ＜公的医療保険：なし＞
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）	
備考	承認なし ＜開発状況*：確認できず＞（2025 年 5 月 29 日現在）

	＜公的医療保険：なし＞
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）	
備考	承認なし ＜開発状況*：確認できず＞（2025 年 5 月 29 日現在） ＜公的医療保険：なし＞
５）加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または加国における開発の有無）	
備考	承認なし ＜開発状況*：確認できず＞（2025 年 5 月 29 日現在） ＜公的医療保険：なし＞
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）	
備考	承認なし ＜開発状況*：確認できず＞（2025 年 5 月 29 日現在） ＜公的医療保険：なし＞

*開発状況は、Cortellis Competitive Intelligence にて Condition を Neuroblastoma に設定して検索した。

（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	① National Cancer Institute Physician Data Query （ NCI-PDQ ） Neuroblastoma Treatment.[2)]（Date of last modified, 2025.4.28） ② NCCN Guidelines- Neuroblastoma Version 1.2025.[3)]
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	① 初発時に高リスクに分類された再発・難治性高リスク神経芽腫 ② 高リスク神経芽腫
用法・用量	① 初発時に高リスクに分類された患者において再発または難治性

（または用法・用量に関連のある記載箇所）	の神経芽腫に対する治療法の選択肢には以下のものがある。 ・免疫療法と化学療法の併用：テモゾロミド、イリノテカン、およびジヌツキシマブ ・化学療法：イリノテカン、テモゾロミド いずれも用法・用量に関する具体的な記載はなかった。 ② ジヌツキシマブをベースとしたレジメン テモゾロミド 100 mg/m²/回、経口投与、1～5 日目 イリノテカン 50 mg/m²/回、90 分かけて点滴静注、1～5 日目 ジヌツキシマブ 17.5 mg/m²/日、点滴静注、2～5 日目 サルグラモスチム 250 μg/m²/回、皮下投与、6～12 日目 レジメンは 21 日ごとに繰り返す ナキシタマブをベースとしたレジメン テモゾロミド 150 mg/m²/日、経口投与、1～5 日目 イリノテカン 50 mg/m²/日、点滴静注、1～5 日目 ナキシタマブ-gqgk 2.25 mg/kg/日、30～60 分かけて点滴静注（2 日目、4 日目、9 日目、11 日目） サルグラモスチム 250 mcg/m²/日を 6～10 日目に皮下投与 レジメンは 4 週間ごとに繰り返す
ガイドラインの根拠論文	① Mody R, et al.2017.[4)] Bagatell R, et al. 2011.[5)] Moreno L, et al. 2024.[6)] ② Mody R, et al. 2020.[7)] Mody R, et al. 2017. [4)] Muñoz JP, et al. 2023. [8)]
備考	
2）英国	
ガイドライン名	CHILDREN'S CANCER AND LEUKAEMIA GROUP (CCLG) NEUROBLASTOMA SPECIAL INTEREST GROUP Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma ver.3.0 2017 [9)]
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	再発・難治性神経芽腫 一般的に、テモゾロミドは毒性が最も低く、経口投与が可能なレジメンである（中心静脈カテーテルの必要性がなくなる可能性がある）。テモゾロミドは、20%の客観的奏効率（完全奏功（CR）と部分奏功（PR））を示し、40%の患者で病勢が安定することが実証されて

	いる。他のレジメンはいずれもランダム化試験で優れていることが証明されていないため、期待される利点と毒性に基づいて患者の医師が選択する必要がある。 患者は、テモゾロミド、イリノテカン-テモゾロミド、トポテカン-テモゾロミド、トポテカン-シクロホスファミドなどの他の化学療法をベースとしたレジメンを選択できる。
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	イリノテカン 50 mg/m^2/日 5 日間　60 分以上かけて静脈内投与 体重が 12kg 以下なら 1.67 mg/kg に減量（併用；テモゾロミド 100 mg/m^2/日 5 日間 体重が 12kg 以下なら 3.3 mg/kg に減量） 21 日間間隔で投与
ガイドラインの根拠論文	Kushner BH, et al. 2006. [10] Bagatell R, et al. 2011. [5]
備考	2025 年 2 月 12 日付の未承認薬･適応外薬の要望に対する企業見解の作成時には確認していたが､2025 年 5 月 27 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、記載している。
３）独国	
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	
４）仏国	
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	
５）加国	
ガイドライン名	Treatments for recurrent neuroblastoma（Last medical review: January 2020） Canadian Cancer Society [11)]
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	再発または難治性高リスク神経芽腫
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	使用できる化学療法の併用療法は以下のとおり。 ・テモゾロミドとイリノテカン （免疫療法のジヌツキシマブと併用もあり） ・トポテカンとシクロホスファミド いずれも用法・用量に関する具体的な記載はなかった。
ガイドラインの根拠論文	記載なし
備考	
６）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	

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 及び医中誌で検索した。PubMed 及び医中誌での検索は下記の検索式を用いて 2025 年 5 月 19 日に検索した。

・PubMed 検索式

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

・医中誌検索式

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

PubMed より 58 の文献が、医中誌より 22 の文献が検索された。

再発・難治性神経芽腫に対するイリノテカン（以下、IRI）とテモゾロミド（以下、TMZ）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。しかし、今回の企業見解に関しては、再発・難治性神経芽腫に対する 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､その他の IRI/TMZ 併用療法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。また、要望された用法・用量を考慮して、IRI の用量が 50 mg/m^2 未満の論文は選定しなかった。一方、TMZ の要望用量は 100 mg/m^2 であるが、英国 CCLG ガイドラインの根拠文献の TMZ 用量が 150 mg/m^2 であったため、TMZ の用量は 100 又は 150 mg/m^2 の文献を抽出した。その結果、無作為化比較試験及び薬物動態試験はなかったが､PubMed で検索された 3 報と医中誌で検索された 3 報を引用した。

さらに、上記の抽出結果には含まれなかったが、「（２）欧米等６カ国での標準的使用状況について」においてガイドラインの根拠論文となる文献[4) 5) 6) 7)]を記載した。

以上より、海外における公表文献 7 報、国内における公表文献 3 報を記載した。

＜海外における臨床試験等＞

１） Kushner BH, et al. 2006.[10)]（英国 CCLG ガイドライン：引用文献番号 14）

試験の種類： IRI/TMZ 併用レジメン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

用法・用量： IRI は第 1～5 日に 50 mg/m^2/日を 1 時間点滴静注投与する。TMZ は第 1～5 日に 150 mg/m^2/日を 1 日 1 回経口投与する。1 コース（21～28 日間）

例　　数： 登録例 49 例（投与：1～15 コース（中央値 5 コース））

年　　齢： 2.3～25.9 歳（中央値 5.5 歳）

有効性評価： 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た。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。

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 又は 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患者 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。

2） Bagatell R, et al. 2011.[5]（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 20、日本小児がん診療ガイドライン（CQ18）：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 IRI/TMZ 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（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

用法・用量： IRI は 10 mg/m^2/日を週 5 回、2 週間点滴静注投与する。TMZ 100 mg/m^2/日を IRI の投与少なくとも 1 時間前に第 1～5 日に 1 日 1 回経口投与する。1 コース 21 日間とする。

例数： 登録：59 例、有効性評価及び安全性評価対象：55 例

年齢： 0.2～18.4 [注]歳（中央値 3.6 歳）

注）試験参加者の年齢の最大値について、本文（18.5 歳）、表の層別データ（Stratum 1:14.3 歳、Stratum 2:18.4 歳）、全体データ（Overall:14.3 歳）の間で不整合が認められた。全体集団は各層を包含する集団であることから、全体データの 14.3 歳は誤記と判断した。また、通常、Table をもとに本文を記載するため、患者背景の層別集計値として示された 18.4 歳を採用した。

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、不変（SD）は 29 例に認めた。2 年無イベント生存（登録から再発、病勢進行、二次悪性腫瘍、または死亡の初回発生まで、またはイベントが発生しなかった場合は最後の患者との接触までの期間をイベント発生までの期間とした）率（EFS）及び全生存率（OS）は 13±9%及び 30±10%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。グレード3又は4の下痢を経験した患者は6%未満であり、好中球減少を伴う感染は10%以下であった。

総合評価： IRI/TMZ併用療法は再発・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、何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。

3） Mody R, et al. 2017.[4]（米国NCCNガイドライン：引用文献番号40、米国NCI-PDQガイドライン：引用文献番号 21、小児がん（血液腫瘍・固形腫瘍）診療ガイドライン2026年版（CQ5）：引用文献番号8）

試験の種類： 再発・難治性神経芽腫に対するIRIとTMZとの併用にテムシロリムス（以下、TEM）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・難治性神経芽腫

用法・用量： 第1～5日にIRI（50 mg/m^2/日）を90分かけて静脈内投与し、TMZ（100 mg/m^2/日）を1日1回経口投与した。

IRI/TMZ/TEM併用群では第1日と第8日にTEM（35 mg/m^2）を30分かけて静脈内投与し、IRI/TMZ/DIN/顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）併用群では第2～5日にDIN（17.5 mg/m^2/日又は25 mg/m^2/日）を10時間かけて静脈内投与した。さらに第6～12日にGM-CSF（250 μg/m^2）を皮下注射した。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。

例　　数： 登録例：36例。1例が不適格だったため35例をIRI/TMZ/TEM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： 2.1～16.2歳（中央値5.7歳）
IRI/TMZ/TEM併用群 2.9～16.2歳（中央値7.0歳）
IRI/TMZ/DIN/GM-CSF併用群 2.1～15.6歳（中央値4.7歳）

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/TEM併用群で5.6 %（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、1 年 PFS 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/TEM 併用群：CR 0%、PR 5%、SD 56%、進行（PD） 39%

IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群：CR 29%、PR 24%、SD 24%、PD 18%、評価不能 6%

＜1 年 PFS＞

IRI/TMZ/TEM 併用：24.7±12.4% (95% CI 0.4～49.0%)

IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群：76.5±10.3% (95% CI 56.3～96.7%)

＜OS 中央値＞

IRI/TMZ/TEM 併用群：1.42 年 (95% CI 0.45～2.47 年)

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

安全性評価： IRI/TMZ/TEM 併用群に割り付けられた 18 例のうち 10 例が死亡し、IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群に割り付けられた 17 例のうち 4 例が死亡した。このうち、プロトコル治療期間中の死亡例には、胸部に PD があり、サイクル2中に呼吸不全で死亡したIRI/TMZ/DIN/GM-CSF併用患者1例と、サイクル 6 終了後に CR を達成し、14 サイクルの治療後に予期せず死亡した IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用患者 1 例が含まれる。この症例では、完全な剖検を行ったにもかかわらず死因は特定されず、死亡とプロトコル治療との関連性は不明であった。プロトコル治療中のその他の死亡例はなく、治療に直接起因すると判断された死亡例もなかった。

プロトコル治療に関連するグレード 3 以上の副作用は、IRI/TMZ/TEM 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%）、発熱性好中球減少症 3 例（17%）、脱水 3 例（17%）、発熱・感染 2 例（11%）、下痢 2 例（11%）、嘔吐 2 例（11%）、 粘膜炎 2 例（11%）、疼痛 1 例（6%）、ビリルビン増加 1 例（6%）であった。IRI/TMZ/DIN/GM-CSF 併用群 16 例（17 例中 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 4 例（25%）、低酸素症 4 例（25%）、低血圧 2 例（13%）、下痢 1 例（6%）、嘔吐 3 例（19%）、脱水 3 例（19%）、クレアチニン増加 1 例（6%）、低ナトリウム血症 3 例（19%）、ALT 増加 1 例（6%）であった。

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。

４） Mody R, et al. 2020.[7]（米国 NCCN ガイドライン：引用文献 21、小児がん（血液腫瘍・固形腫瘍）診療ガイドライン 2026 年版（CQ5）：引用文献番号 9）

試験の種類： 再発・難治性神経芽腫に対する IRI、TMZ、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

用法・用量： IRI（50 mg/m^2/dose）を第 1～5 日に 90 分かけて静脈内投与する。TMZ（100 mg/m^2/dose）を第 1～5 日に経口投与する。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。

例　　数　： 登録例：53 例（ランダム割付群 17 例、非ランダム割付群 36 例）
治療前にランダム割付群及び非ランダム割付群より 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）

有効性評価： 客観的奏効率は CR が 11 例（20.8%）、PR が 11 例（20.8%）、SD が 22 例（41.5%）、PD が 7 例（13.2%）、評価不能が 2 例（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）、血小板減少症 9.8%（5 例）、好中球減少症 33.3%（17 例）、発熱・感染 35.3%（18 例）であった。

総合評価： IRI、TMZ、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。

５） Muñoz JP, et al. 2023.[8]（米国 NCCN ガイドライン根拠文献：引用文献 41）

試験の種類： 再発・難治性の神経芽腫に対する IRI、TMZ、ナキシタマブ、GM-CSF（HITS 療法）併用療法の前向きコホート研究

対　　象　： 再発・難治性の神経芽腫

用法・用量： 1 サイクルあたり以下のレジメンを 4 週間間隔で繰り返す。（1～12 サイクルの実施があり、中央値は 4 サイクル）

・IRI：50 mg/m^2/日（1～5 日、静脈内投与）

・TMZ：150 mg/m^2/日（1～5 日、経口投与）

・ナキシタマブ：2.25 mg/kg/日（2, 4, 8, 10 日、計 9 mg/kg または 270 mg/m^2/1 サイクル、静脈内投与）

・GM-CSF：250 mg/m^2/日（6～10 日、皮下注射）

例　　数　： 34 例（早期治療群：17 例、後期治療群：17 例）

年　　齢　： 4.9 歳（中央値）

有効性評価： 導入療法終了直後に HITS 療法を導入した早期治療群では、CR 率が 47%、SD が 53%、PD は 0%であった。一方で、導入療法後に他の治療を経てか

らHITSを導入した後期治療群では、CR率12%、PR 6%、SD 53%、PD 29%であった。

また、OSは早期治療群で84.8%、後期治療群では47.1%、無イベント生存（最初のHITS治療からPD、再発、二次性悪性腫瘍、または死亡までの時間と定義し、これらの事象が認められない場合は最終追跡調査まで）率（EFS）は早期治療群で54.4%、後期治療群では17.6%であった。これらの差は統計的に有意であり（OS: p = 0.0037、EFS: p = 0.0041。ログランク検定）、HITS療法の早期導入が長期予後改善に寄与することが示唆された。

安全性評価： 重篤な有害事象（主にグレード3）は34例中29例（85%）に認められ、骨髄抑制（貧血、好中球数または血小板数の低下）（24例）、低血圧（6例）、疼痛（6例）、高血圧（3例）、気管支痙攣（2例）、蕁麻疹（1例）、食欲不振（2例）、下痢（3例）、皮膚潰瘍（1例）、嘔吐（1例）、喉頭浮腫（1例）、血清病（1例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）のグレード4の増加（1例）、発熱性好中球減少症（1例）などが認められた。骨髄抑制および下痢はIRI/TEM群で、疼痛および高血圧／低血圧はナキシタマブ群でそれぞれ予想された発現率であった。1例がナキシタマブ初回投与1日目にグレード4のアナフィラキシーを発現し、投与を中止した。グレード5の有害事象は認められなかった。

総合評価： HITS療法が初発治療抵抗性の高リスク神経芽腫に対して有効であること、また導入療法終了直後に早期導入することで長期予後を有意に改善する可能性があることを示した。また、副作用は管理可能であり、外来治療としても安全に施行可能である。

6） Corbacioglu S, et al. 2024.[12)]

試験の種類： IRI-TMZ併用療法とダサチニブ-ラパマイシン-IRI-TMZ併用療法を比較した非盲検、ランダム化第Ⅱ相試験

対　　象： 再発（治療に反応した後、すべてのステージIVおよびMYCN増幅ステージの再発と定義）・難治性高リスク神経芽腫

用法・用量： RIST群：フェーズ1では、ラパマイシン（1日目に3 mg/m^2、2～4日目に1 mg/m^2）とダサチニブ（1日2 mg/kg、1日最大140 mg）を4日間経口投与し、その後3日間休薬した後、静脈内IRI（50 mg/m^2/日）と経口TMZ（150 mg/m^2/日）を5日間投与し、2日間休薬した。5日目にラパマイシンの血清濃度を測定し、3 ng/mLから10 ng/mLの範囲で連続コースに調整した。1コース（8週間）を4サイクル実施した。

フェーズ2では、ラパマイシン-ダサチニブを2コース投与し、その後

IRI-TMZ を 1 コース 12 週間投与した。（用量はフェーズ 1 と同じ）
対照群：フェーズ 1 では、IRI-TMZ 療法は、静脈内 IRI（1 日 50 mg/m^2）と経口 TMZ（1 日 150 mg/m^2）を 5 日間投与し、その後 2 日間休薬した。1 コース（8 週間）を 4 サイクル実施した。
フェーズ 2 では 1 コース（12 週間）からなる 4 サイクル実施した。

例　数　：　登録例 129 例（RIST 群：63 例、対照群：66 例）
データカットオフ時点（RIST 群：61 例、対照群：63 例）を報告対象とした。

年　齢　：　対照群：四分位範囲（以下、IQR） 3.8～7.5 歳（中央値 5.3 歳）、
RIST 群：IQR 3.7～8.6 歳（中央値 5.6 歳）

有効性評価：　無増悪生存期間の中央値は、RIST 群で 11 ヵ月（95% CI 7～17 ヵ月）、対照群で 5 ヵ月（95% CI 2～8 ヵ月）であった。
RIST 群の奏効率（SD 以上）は、フェーズ 1 後に 75%（46/61 例）、フェーズ 2 後に 61%（37/61 例）であった。

安全性評価：　RIST 群の 67 例中 65 例（97%）と対照群の 60 例中 52 例（86%）に有害事象が発現し、RIST 群では 14 例（21%）と対照群の 8 例（13%）にグレード 3 以上の有害事象が発現した。グレード 3 以上の有害事象は、RIST 群では白血球減少症 59 例（88%）、好中球減少症 54 例（81%）、血小板減少症 45 例（67%）、貧血 39 例（58%）、トランスアミナーゼ増加 15 例（22%）、下痢 14 例（21%）、感染 12 例（18%）、嘔吐 7 例（10%）、高ビリルビン血症 3 例（4%）、口内炎（口腔内炎症）2 例（3%）および皮膚変化 1 例（1%）であった。また、対照群では白血球減少症 48 例（80%）、好中球減少症 49 例（82%）、血小板減少症 41 例（68%）、貧血 38 例（63%）、トランスアミナーゼ増加 14 例（23%）、感染 13 例（22%）、下痢 11 例（18%）、嘔吐 6 例（10%）、高ビリルビン血症 1 例（2%）、末梢神経毒性 1 例（2%）および皮膚変化 1 例（2%）であった。9 件の重篤な治療関連有害事象が報告された（対照群 5 例、RIST 群 4 例）。治療関連死亡は対照群では発生せず、RIST 群では 1 例（多臓器不全）であった。

総合評価：　IRI と TMZ にラパマイシンとダサチニブを追加することで、MYCN 増幅再発性又は難治性神経芽腫の患者に、長期無増悪生存率と全生存率を改善できることが初めて示された。RIST は、最も脆弱な神経芽腫の患者にとっても潜在的な治療オプションになり得ることが示唆された。

7）　Moreno L, et al. 2024.[6]（米国 NCI-PDQ ガイドライン根拠文献：引用文献 26）

試験の種類：　IRI、TMZ 及びトポテカン（以下、To）療法にベバシズマブ（以下、B）を追加した非盲検ランダム化第II相試験

対　　象　：　再発・難治性の神経芽腫

用法・用量：　IT 療法では TMZ 100 mg/m^2/日と IRI 50mg/m^2/日を 5 日間投与した。

例　　数　：　160 例（再発性 93 例、難治性 67 例）
TMZ (36 例)、IRI-TMZ (30 例)、TMZ-To (14 例)、B-TMZ (34 例)、B-IRI-TMZ (30 例)、B-TMZ-To (16 例)

年　　齢　：　1～21 歳（中央値 5 歳）

有効性評価：　IRI を含まない群（TMZ 群+B-TMZ 群）では全奏効率（ORR）は 21%（95%CI 12～34%）、1 年 PFS 推定値は 0.30（95%CI 0.19～0.42）、IRI を含む群（IRI-TMZ 群+B-IRI-TMZ 群）では ORR は 20%（95%CI 11～32%）、1 年 PFS 推定値は 0.53（95%CI 0.39～0.64）であった。

安全性評価：　IRI 投与群では、グレード 3 以上の消化管関連の有害事象が増加し、主なものは 8 例（13%）の下痢であった。
表 1 にベバシズマブ無作為化におけるグレード 3 以上の有害事象、表 2 にイリノテカン無作為化におけるグレード 3 以上の有害事象を示す。

表 1　ベバシズマブ無作為化におけるグレード 3 以上の有害事象

CTCAE 分類 有害事象の発生件数 （%、対象群における有害事象発現患者の割合）	ベバシズマブ群 N=80	ベバシズマブを含まない群 N=80	総数 N=160
臨床検査	218 (59)	190 (50)	408 (54)
好中球数減少	77 (30.5)	82 (23.5)	159 (51.5)
血小板数減少	86 (23)	68 (21)	154 (21)
白血球数減少	23 (4)	14 (5)	37 (9)
リンパ球数減少	18 (8)	13 (3)	31 (10)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1)	2 (2.5)	4 (2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.5)	9 (2.5)	14 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	4 (2.5)	5 (2)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4 (1)	0 (0)	4 (0.6)
体重増加	3 (1)	0 (0)	3 (0.6)
ビリルビン増加	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
リンパ球減少症	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
血液およびリンパ系障害	32 (19)	23 (8)	55 (13)
貧血	25 (14)	18 (4)	45 (16.6)
発熱性好中球減少症	4 (5)	2 (3)	6 (4)
白血球増加症	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
代謝および栄養障害	24 (14)	12 (6)	36 (10)
食欲不振	5 (4)	8 (4)	13 (4)
脱水	6 (6)	0 (0)	6 (3)
アシドーシス	11 (1)	0 (0)	11 (0.6)
腫瘍崩壊症候群	0 (0)	2 (1)	2 (0.6)
低血糖	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
高カリウム血症	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
高血糖	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
高ナトリウム血症	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
胃腸障害	21 (15)	13 (10)	34 (13)
下痢	12 (5)	2 (1)	14 (3)
嘔吐	3 (4)	5 (2.5)	8 (3)
悪心	2 (2.5)	1 (1)	3 (1)
う蝕	2 (1)	0 (0)	2 (0.6)
腹痛	0 (0)	2 (2.5)	2 (1)
大腸炎	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
便秘	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
嚥下障害	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)

口腔内出血	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
盲腸炎（好中球減少性腸炎）	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	20 (13)	9 (9)	29 (11)
カテーテル関連感染	7 (6)	1 (1)	8 (4)
腹腔内感染	3 (2.5)	0 (0)	3 (1)
肺感染	1 (1)	2 (2.5)	3 (2)
扁桃炎	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
ブドウ球菌感染	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
グラム染色／血液培養カテーテル関連感染	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
水痘	2 (2.5)	0 (0)	2 (1)
中心静脈カテーテル感染疑い	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
咽頭炎	2 (2.5)	0 (0)	2 (0.6)
上気道感染	0 (0)	2 (2.5)	2 (1)
腎感染（腎盂腎炎）	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
外耳炎	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
敗血症	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
皮膚感染	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
歯性感染	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
全身障害および投与部位の状態	7 (5)	14 (5)	21 (5)
発熱	2 (2.5)	5 (4)	7 (3)
疼痛	3 (2.5)	4 (4)	7 (3)
疲労	5 (1)	0 (0)	5 (0.6)
全身状態悪化	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
ヒックマンカテーテル脱落	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
腎および尿路障害	10 (4)	0 (0)	10 (2)
蛋白尿	8 (4)	0 (0)	8 (2)
急性腎障害	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
血尿	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
耳および迷路障害	7 (1)	0 (0)	7 (0.6)
聴覚障害	7 (1)	0 (0)	7 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1)	3 (3)	5 (2)
肺水腫	2 (1)	0 (0)	2 (0.6)
胸水	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
呼吸困難	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
間質性肺炎	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
神経系障害	1 (1)	2 (3)	3 (1)
頭痛	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
痙攣発作	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
失神	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
心臓障害	2 (1)	0 (0)	2 (0.6)
洞性徐脈	2 (1)	0 (0)	2 (0.6)
血管障害	1 (1)	1 (1)	2 (1)
低血圧	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
高血圧	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1)	0 (0)	2 (0.6)
腫瘍痛	2 (1)	0 (0)	2 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0)	2 (3)	2 (1)
骨痛	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
側腹部痛	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
肝胆道系障害	0 (0)	2 (1)	2 (0.6)
肝細胞障害	0 (0)	2 (2.5)	2 (1)
眼障害	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
眼球突出	1 (1)	0 (0)	1 (0.6)
免疫系障害	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
アナフィラキシー	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
外科および内科処置	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
中心静脈カテーテルカフ脱落に伴う抜去および再留置	0 (0)	1 (1)	1 (0.6)
欠損	2 (3)	0 (0)	2 (1)
有害事象総数	350	273	623

ベバシズマブ群 ：B-TMZ, B-IRI-TMZ, B-TMZ-To
ベバシズマブを含まない群：TMZ, IRI-TMZ, TMZ-To

表 2　イリノテカン無作為化におけるグレード 3 以上の有害事象

CTCAE 分類 有害事象の発生件数 （%、有害事象発現患者の割合）	イリノテカン群 N=60	イリノテカンを 含まない群 N=61	総数 N=121
臨床検査	111 (15)	95 (16)	206 (16)
血液およびリンパ系障害	13 (8)	16 (12)	29 (10)
胃腸障害	27 (5)	1 (1.5)	28 (3)
代謝および栄養障害	24 (8)	3 (3)	27 (6)
感染症および寄生虫症	18 (10)	6 (7)	24 (8)
全身障害および投与部位の状態	4 (1.5)	13 (3)	17 (2.5)
腎および尿路障害	2 (1.5)	8 (3)	10 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3)	0 (0)	2 (1.6)
神経系障害	1 (1.5)	2 (1.5)	3 (1.6)
血管障害	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.6)
眼障害	1 (1.5)	0 (0)	1 (0.8)
免疫系障害	1 (1.5)	0 (0)	1 (0.8)
外科および内科処置	0 (0)	1 (1.5)	1 (0.8)
欠損	2 (3)	0 (0)	2 (1.6)
有害事象総数	209	147	356

イリノテカン群：IRI-TMZ, B-IRI-TMZ
イリノテカンを含まない群：TMZ, B-TMZ

総合評価：TMZ に IRI を追加することにより奏効率は高くならなかったが、PFS は改善傾向を示した。

8） Lerman BJ et al.2023.[21]（小児がん（血液腫瘍・固形腫瘍）診療ガイドライン 2026 年版（CQ5）：引用文献番号 10）

試験の種類：IRI/TMZ/DIN/GM-CSF による治療レジメンの後方視的研究

対　　象：再発高リスク神経芽腫患者

用法・用量：IRI（50 mg/m^2/日）を第 1～5 日に静脈内投与する。TMZ（100 mg/m^2/日）を 1 日 1 回、第 1～5 日に投与する。
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/回）を第 6～12 日に 1 日 1 回皮下注射した。なお、21 日を 1 サイクルとした。

例　　数：146 例

年　　齢：31～72 ヵ月（中央値 51 ヵ月）（診断時）

有効性評価：71 人の患者（49%）が IRI/TMZ/DIN/GM-CSF に対して客観的奏効を示した。
客観的奏効：CR 29%、PR 15%[*1]、MR（軽度奏効）5%、SD 21%、PD30%
PFS の中央値は 13.1 ヵ月で、1 年 PFS は 50%[*2]、2 年 PFS は 28%であった。
奏効期間の中央値は 15.9 ヵ月であった。

*1：RESULTS は 15%、Abstract は 14%と記載されていたため、RESULTS のデータを採用した。
*2：RESULTS は 51%、Abstract は 50%と記載されていたため、RESULTS のデータを採用した。

安全性評価：（記載なし）

総合評価：この研究は、再発高リスク神経芽腫患者における奏効および生存期間に関する新たな比較基準を確立するものである。

＜日本における臨床試験等＞

1） 大戸 佑二, 他. 2008.[13]

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　： 再発性神経芽腫
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。
例　　数　： 1 例
年　　齢　： 8 歳
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。
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。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 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. 2012.[14)]
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　： 再発性神経芽腫
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。計 25 クールを実施した。
例　　数　： 1 例
年　　齢　： 再発は 4 歳 8 ヵ月（診断時 3 歳 3 ヵ月）
有効性評価： 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、死亡 1 ヵ月半前まで小学校に通学可能であった。
安全性評価： IRI/TMZ 併用療法の副作用としては、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 増加（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腫瘍縮小効果があり、比較的副作用が少なく患児の QOL を損なわずに施行可能であった。中枢神経転移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た。

3）　児玉 祐一, 他. 2015.[15)]
試験の種類： IRI/TMZ 併用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；3 例、未分化肉腫、肝芽腫、乳児線維肉腫、腎芽腫、神経芽腫；各 1 例）
用法・用量	：	静注 IRI（50 mg/m^2/日）と経口 TMZ（150 mg/m^2/日）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。
例　　数	：	8 例（ユーイング肉腫/PNET；3 例、未分化肉腫、肺芽腫、乳児線維肉腫、腎芽腫、神経芽腫；各 1 例）
年　　齢	：	1.9～16 歳（神経芽腫例は 6 歳）
有効性評価	：	神経芽腫例は SD（継続中）
安全性評価	：	全症例での解析では、グレード 3 の下痢が 3 コース（11%）、グレード 3～4 の好中球減少が 9 コース（33%）、グレード 3～4 の血小板減少が 2 コース（7.4%）に発現した。
総合評価	：	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。

（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. 2013.[16)]

再発・難治性神経芽腫に対する化学療法レジメンは、通常、カンプトテシン系薬剤であるトポテカンや IRI とシクロホスファミドや TMZ 等の薬剤との併用療法が中心であり、客観的奏効率が得られるが、長期生存率は低い。

２）　Herd F, et al. 2019.[17)]

再発性神経芽腫に対して IRI/TMZ 併用療法に加え、IRI/TMZ 併用療法に TEM や 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 & Poplack's Pediatric Oncology, 8th edition.
著者：S.M.Blaney, P.C.Adamson, L.J.Helman 出版：WOLTERS KLUWER
p 278（Chapter 10 General Principles of Chemotherapy ）[18)]
イリノテカンは小児の神経芽腫、肝芽腫、および一部の小児中枢神経系腫瘍に活性がある。正式な第 II 相試験において、イリノテカンは横紋筋肉腫および髄芽腫の小児に有効であった。再発難治性神経芽腫を対象としたランダム化試験では、イリノテカンとテモゾロミドに抗 GD2 モノクローナル抗体ジヌツキシマブおよび GM-CSF を併用し、強力な活性を示した。小児では、イリノテカンは様々なスケジュールで投与されているが、50 mg/m^2/日の用量で 1 日 60 分の点滴静注を 5 日間行うのが最も一般的である。再発横紋筋肉腫の小児を対象としたランダム化試験では、21 日ごとに 2 週連続

で 5 日間連日投与（連日×5×2）しても、連日×5 日間投与に対する有益性は認められなかった。

p 664（Chapter 23 Neuroblastoma) [19)]
トポイソメラーゼ I 阻害剤であるトポテカンおよびイリノテカンは難治性神経芽腫に対して活性を有する。神経芽腫の導入療法に使用される化学療法と比較すると、イリノテカンは血液学的毒性が少ない。再発または難治性の神経芽腫患者を対象とした第 2 相試験（ANBL0421）において、イリノテカンとテモゾロミドの併用療法は忍容性が良好であったが、客観的奏効率は 16%と緩やかであった。この忍容性と緩やかな活性に基づき、トポイソメラーゼ I 拮抗薬は、新規の分子標的療法または抗体療法を追加するための基幹化学療法として使用されている。

＜日本における教科書等＞
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） National Cancer Institute Physician Data Query（NCI-PDQ) Neuroblastoma Treatment.（米国）[2)]
再発・難治性高リスク神経芽腫の治療法として以下のものがある。
1. 化学療法と免疫療法の併用（TMZ・IRI・DIN 治療）
2. ^{131}I-MIBG.（^{131}I-MIBG 単独、他の治療法との併用、その後の幹細胞レスキュー）
3. ALK 阻害剤、WEE1 阻害剤、ベバシズマブ（IRI 及び TMZ と併用）、RIST レジメンなどの新しい治療法
4. 化学療法
   ・シクロホスファミドまたはエトポシドと組み合わせたトポテカン
   ・IRI＋TMZ
5. 免疫療法（抗 GD2 抗体）

＜日本におけるガイドライン等＞
1） 日本小児血液・がん学会の「小児がん診療ガイドライン」2016 年版 [20)] には以下の記載がある。
（神経芽腫）
再発後の化学療法についてはトポテカン、イリノテカン（CPT-11）、テモゾロミド（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 年に米国小児がんグループ（COG）から、多施設・前方視的研究として、CPT-11+TMZ の併用療法で、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%と報告した。また両群を合わせての 2 年 PFS は 13±9%、2 年 OS は 30±10%であった。

2） 小児がん（血液腫瘍・固形腫瘍）診療ガイドライン 2026 年版[22] には以下の記載がある。

（再発神経芽腫）

CQ5 再発神経芽腫に対する免疫療法は推奨されるか？

再発神経芽腫に対して、抗 GD2 抗体を用いた免疫療法を行うことを提案する（エビデンスの確実性：弱、推奨のタイプ：当該介入の条件付きの推奨（弱い推奨）、合意率：100%（18/18））

5.システマティックレビューのまとめ

6) 実行可能性について

抗 GD2 抗体単剤による治療は、本邦において保険診療として認められており、ほとんどの医療施設で実施可能な診療行為である。一方で、化学療法薬や分子標的薬との併用治療は、現時点では保険診療の対象外である。（中略）近年、再発症例に対する免疫化学療法の有用性を報告する論文が相次いでおり[4),7),21)]、再発難治例に対しても有効性と安全性を示している。

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

2025 年 5 月 19 日現在、国内開発はなし。

（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 IRI の有害事象収集症例

本邦での販売開始以降から 2025 年 5 月 19 日までに、製造販売後の自発報告および文献・学会報告において収集した神経芽腫に対する IRI（トポテシン点滴静注）の使用症例は 38 例であった。このうち、TMZ との併用例は 7 例であった。以下に IRI/TMZ 併用例の一覧を表 1 に示す。

表 1 本邦での製造販売後における神経芽腫に対する IRI/TMZ 併用例の有害事象収集症例一覧

MedDRA バージョン：28.0J

No.	年齢	性別	原疾患	用法・用量	有害事象名（MedDRA PT）	企業重篤性	企業因果関係（IRI）	転帰
1	9 歳	男性	右副腎原発神経芽腫	①IRI 50mg/m^2 静注、TMZ 150mg/m^2 内服 5 日間投与 6 クール →②IRI 180mg/m^2 静注 3 日間投与 4 クール	下痢 ①②	重篤でない	多分あり	回復
					悪心 ②	重篤でない	多分あり	不明

2	6 歳	男性	神経芽腫	IRI ①50mg/m^2 静注 4-6 週毎に 5 日間投与 →②100mg/m^2 静注 4-6 週毎に 5 日間投与 →③125mg/m^2 静注 4-6 週毎に 5 日間投与 →④100mg/m^2 静注 4-6 週毎に 5 日間投与（継続） TMZ ①～④ 150mg/m^2 内服 4-6 週毎に 5 日間投与（継続）	骨髄抑制③	重篤でない	多分あり	不明
					胃腸障害③	重篤でない	多分あり	不明
					骨髄異形成症候群④	重篤	多分あり	未回復
3	10 歳	男性	神経芽腫	IRI ①25mg/body 静注 5 回/週投与 4 週間 →約 2 週間休薬 →②120mg/body 静注 5 回/週投与 2 週間 →約 1 週間休薬 →③120mg/body 静注 5 回/週投与 2 週間 →休薬（期間不明） →④25mg/body 静注 TMZ ②～④ 120mg/body 内服 5 回/週投与	急性膵炎③もしくは④	重篤	なし	回復
					膵仮性嚢胞③もしくは④	重篤	なし	軽快
4	4 ヵ月	男性	神経芽腫	IRI 300mg/m^2、TMZ 750-1000mg/m^2 3 週間毎	好中球数減少	重篤でない	多分あり	不明
					血小板数減少	重篤でない	多分あり	不明
					下痢	重篤でない	多分あり	不明
5	2 歳	女性	神経芽腫	不明	下痢	重篤	多分あり	未回復
					適応外使用	重篤でない	なし	不明
6	3 歳	女性	神経芽腫 Stage4	不明	腎機能障害	重篤でない	なし	不明
					腎尿細管障害	重篤でない	なし	不明
7	4 歳	男性	神経芽腫 再発	不明	好中球数減少	重篤でない	多分あり	不明
					貧血	重篤でない	多分あり	不明
					嘔吐	重篤でない	多分あり	不明
					下痢	重篤でない	多分あり	不明

・有害事象名の後ろに付加された数字は、用法・用量に記載の番号と一致し、発現時期を示す。
・No.6 の患者は IRI＋TMZ 併用療法終了後に有害事象を発現。

２）国内の使用実態調査（日本神経芽腫研究グループ（JNBSG）の調査）

要望書に記載されている国内の使用実態調査「これまでに TMZ 投与を実施された神経芽腫症例」では、併用療法剤として IRI が 80%（204 レジメン）投与され、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。有効性は奏効（CR+PR）が 53 例（26%）、SD が 75 例（36%）にみられた。

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

本剤は神経芽腫を含む小児悪性固形腫瘍に対して製造販売承認を取得しているため、要望効能・効果である「再発・難治性神経芽腫」は適応内と考える。そのため、TMZ 併用において用量を適応の 20 mg/m^2 から 50 mg/m^2 に拡大した場合の本剤の有効性について述べる。

Kushner BH, et al. 2006.[10] によると、IRI（50 mg/m^2）/TMZ 併用療法において、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た。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ている。

IRI/TMZ 併用療法は、米国や英国のガイドラインに示す通り、バックボーン治療レジメンの一つととらえられており、再発・難治性神経芽腫に対する抗腫瘍効果があると推測できる。

一方、本邦では要望の用法・用量を検討した前向きの臨床試験はないが、児玉 祐一, 他. 2015.[15] の後方視的検討によると、「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 佑二, 他. 2008.[13] や中村 こずえ, 他. 2012.[14] の症例報告では、奏功例が報告されている。

また、要望書に記載されている国内の使用実態調査「これまでに TMZ 投与を実施された神経芽腫症例」では、併用療法剤として IRI が 80%（204 レジメン）投与され、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。有効性は奏効（CR+PR）が 53 例（26%）、SD が 75 例（36%）にみられた。

以上のことから、本剤 50 mg/m^2 と TMZ の併用療法は、再発・難治性神経芽腫に対するバックボーン治療レジメンとして有効であると推察される。

（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

本剤は神経芽腫を含む小児悪性固形腫瘍に対して製造販売承認を取得しているため、要望効能・効果である「再発・難治性神経芽腫」は適応内と考える。そのため、TMZ 併用において、用量を 20 mg/m^2 から 50 mg/m^2 に拡大した場合の本剤の安全性について述べる。

Kushner BH, et al. 2006.[10] によると、「グレード 3 の肝酵素の上昇（1 例）、グレード 2 又は 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。」と報告している。また、Bagatell R, et al. 2011.[5] の第 II 相試験では、「グレード 3～4 の好中球減少症（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。グレード 3 又は 4 の下痢を経験した患者は 6%未満

であり、好中球減少を伴う感染は 10%以下であった。」と報告している。さらに、Moreno L, et al. 2024.[6] によると、「IRI を含む投与群では、グレード 3 以上の消化管関連の有害事象が増加し、その主なものは 8 例（13%）の下痢であった。」と報告している。

本邦では、児玉 祐一, 他. 2015.[15] によると、「グレード 3 の下痢（11%）、グレード 3～4 の好中球減少（33%）、グレード 3～4 の血小板減少（7.4%）が発現した。」と報告している。大戸 佑二, 他. 2008.[13] では、「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。」、中村 こずえ, 他. 2012.[14] では、「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）の副作用が発現した。」と報告している。

これらで報告されている有害事象は、本剤で認められる既知の事象であり、適切な対応を行うことにより管理可能と考えられる。そのため、TMZ を併用し、本剤の用量を 20 mg/m^2 から 50 mg/m^2 に拡大しても、安全性プロファイルに大きな差異はないと考える。

（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、IRI/TMZ 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。

海外の教科書である Pizzo & Poplack's Pediatric Oncology[18] には、「イリノテカンは小児の神経芽腫に活性があること」、「小児では、イリノテカンは様々なスケジュールで投与されているが、50 mg/m^2/日の用量で 1 日 60 分の点滴静注を 5 日間行うのが最も一般的である。」と記載されている。さらに、米国および英国ガイドラインでは、これらの情報をもとに、再発・難治性神経芽腫の治療として、IRI/TMZ 併用療法及び IRI/TMZ 併用療法に免疫療法を併用する治療法が記載されている。

本邦においては、用法用量は記載されていないものの、「再発後の化学療法についてはトポテカン、イリノテカン（CPT-11）、テモゾロミド（TMZ）などを含む多剤併用化学療法が複数報告されている。」と記載されており、製造販売後の自発報告および文献・学会報告において IRI/TMZ 併用療法が報告されている。

また、小児がん（血液腫瘍・固形腫瘍）診療ガイドライン 2026 年版においても、IRI/TMZ 併用療法（IRI（50 mg/m^2/dose、）、TMZ（100 mg/m^2/dose））をベースとして、抗 GD2 抗体（ジヌツキシマブ）などを追加した免疫化学療法の有用性が検討されていることから、IRI/TMZ 併用療法は再発神経芽腫におけるバックボーン治療レジメンの一つとして位置づけられていると考えられる。

以上より、国内外臨床試験成績、診療ガイドライン及び国内の使用実態を踏まえ、日本人再発・難治性神経芽腫に対するイリノテカン塩酸塩とテモゾロミド併用療法の有効性は明らかである。また、安全性について、イリノテカン塩酸塩とテモゾロミド併用療法で発現した

有害事象は、既承認の効能・効果の場合と比較して、安全性プロファイルに大きな差異はなく、小児悪性固形腫瘍の治療に習熟した医師のもと管理可能と考える。

このように国内外において一定の評価が得られていると考えられる本薬のテモゾロミドとの併用による用量変更については、公知申請による承認が妥当と考える。

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

本剤は既に「小児神経芽腫」を含む「小児悪性固形腫瘍」に対して製造販売承認を取得しているため、添付文書における「効能又は効果」の記載は変更しない。

（２）用法・用量について

添付文書における「用法及び用量」の記載を以下のとおり変更（下線）する。

6. 用法及び用量

(1)

小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳癌（手術不能又は再発）及び有棘細胞癌はA法を、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌（手術不能又は再発）及び結腸・直腸癌（手術不能又は再発）はA法又はB法を使用する。また、悪性リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）はC法を、小児悪性固形腫瘍はD法を、治癒切除不能な膵癌はE法を使用する。

（A法～C法、E法：省略）

D法：

イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、20 mg/m^{2}を5日間連日点滴静注する。これを1週毎に2回繰り返し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。

<u>なお、再発・難治性神経芽腫に対して、テモゾロミドと併用する場合には、イリノテカン塩酸塩水和物として、通常、1日1回、50 mg/m^{2}を5日間連日点滴静注し、少なくとも16日間休薬する。これを1クールとして、投与を繰り返す。</u>

なお、D法及びE法の投与量は、患者の状態により適宜減量する。

(2)

A法…（以降、省略）

Dでは、本剤投与時、投与量に応じて100 mL以上の生理食塩液、ブドウ糖液又は電解質維持液に混和し、60分以上かけて点滴静注する。

＜上記とする妥当性＞

すでに製造販売承認を取得している「小児悪性固形腫瘍」と、今回要望された「再発・難治性神経芽腫」は用法用量が異なるため、分けて記載した。

（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

なし

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

なし

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＞ （要望番号：IV-197）
2) National Cancer Institute (NCI). Neuroblastoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version Apr 28, 2025. [cited May 29,2025].
3) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic Adenocarcinoma Version 1.2025.
4) Mody R, Naranjo A, Van Ryn C, Yu AL, London WB, Shulkin BL, Parisi MT, Servaes SE, Diccianni MB, Sondel PM, Bender JG, Maris JM, Park JR, Bagatell R. Randomised Phase II Trial of Irinotecan/Temozolomide (I/T) with Temsirolimus (TEM) or Dinutuximab (DIN) in Children with Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report from The Children's Oncology Group (COG). Lancet Oncol. 2017;18(7):946-57.

5) Bagatell R, London WB, Wagner LM, Voss SD, Stewart CF, Maris JM, Kretschmar C, Cohn SL. 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(2):208-13.
6) Moreno L, Waston R, Owens C, Couanet DV, Gambart M, Castel V, et al. Bevacizumab, Irinotecan, or Topotecan Added to Temozolomide for Children With Relapsed and Refractory Neuroblastoma: Results of the ITCC-SIOPEN BEACON-Neuroblastoma Trial. J Clin Oncol.2024;42(10):1135-45.
7) Mody R, Yu AL, Naranjo A, et al. Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2020;38:2160-9.
8) Muñoz JP, Larrosa C, Chamorro S, Perez-Jaume S, Simao M, Sanchez-Sierra N, Varo A, Gorostegui M, Castañeda A, Garraus M, Lopez-Miralles S, Mora J. Early Salvage Chemo-Immunotherapy with Irinotecan,Temozolomide and Naxitamab Plus GM-CSF (HITS) for Patients with Primary Refractory High-Risk Neuroblastoma Provide the Best Chance for Long-Term Outcomes. Cancers. 2023;15:4837.
9) CHILDREN'S CANCER AND LEUKAEMIA GROUP (CCLG) NEUROBLASTOMA SPECIAL INTEREST GROUP. Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma.Ver3.0 Nov ,2017.
10) Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NKV. Irinotecan plus temozolomide for Relapsed or refractory neuroblastoma. J Clin Oncol. 2006;24(33):5271-6.
11) Treatments for recurrent neuroblastoma（Last medical review: January 2020） Canadian Cancer Society.
12) Corbacioglu S, Lode H, Ellinger S, Zeman F, Suttorp M, Escherich G, et al. Irinotecan and temozolomide in combination with dasatinib and rapamycin versus irinotecan and temozolomide for patients with relapsed or refractory neuroblastoma (RIST-rNB-2011): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol.2024;25(7):922-32.
13) 大戸 佑二, 設楽 利二, 成相 宏樹, 鹿子生 祥子, 棗田 とも, 谷内 真由美, et al.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(3):297-301.
14) 中村 こずえ, 椿 英晴, 加賀 文彩, 荻田 佳織, 佐藤 恭弘, 越智 琢司, et al. 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.小児がん.2012;49(4);507-11.
15) Yuichi Kodama, Yasuhiro Okamoto, Takanari Abematsu, Shunsuke Nakagawa, Koichiro Kurauchi, Takuro Nishikawa, Takayuki Tanabe, Yuichi Shinkoda, Yoshifumi Kawano. Irinotecan and temozolomide for refractory solid tumors in children. The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2015;52(5):405–8.

16) Morgenstern DA, Baruchel S, Irwin MS. Current and future strategies for Relapsed neuroblastoma: Challenges on the Road to Precision Therapy. J Pediatr Hematol Oncol.2013;35(5):337-47.
17) Herd F, Basta NO, McNally RJQ, Tweddle DA. A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma. Eur J Cancer.2019;111:50-8.
18) Fox E, Blaney SM, Moreno L, Norris R, Skolnik JM, Adamson PC, Balis FM. General principles of chemotherapy. In: Blaney SM, Helman LJ, Adamson PC, editors. Pizzo & Poplack's Pediatric Oncology. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021. p.239–302.
19) Park JR, Hogarty MD, Bagatell R, Schleiermacher G, Mossé YP, Maris JM. Neuroblastoma. In: Blaney SM, Helman LJ, Adamson PC, editors. Pizzo & Poplack's Pediatric Oncology. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021. P.647-72.
20) 日本小児血液・がん学会. 第 6 章 神経芽腫. In: 小児がん診療ガイドライン 2016 年版 [Internet]. 金原出版; 2016 [cited 2025 Jun 10]. Available from: https://www.jspho.org/pdf/journal/2016_guideline/Neuroblastoma.pdf
21) Lerman BJ, Li Y, Carlowicz C, Granger M, Cash T, Sadanand A, et al. Progression-Free Survival and Patterns of Response in Patients With Relapsed High-Risk Neuroblastoma Treated With Irinotecan/Temozolomide/Dinutuximab/Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. J Clin Oncol. 2023;41(3):508-16.
22) 日本小児血液・がん学会 編. 小児がん（血液腫瘍・固形腫瘍）診療ガイドライン 2026 年版. 東京：金原出版；2026. In: 第 2 章 各論 2. 固形腫瘍 1) 神経芽腫, CQ5 再発神経芽腫に対する免疫療法は推奨されるか? p.341-346.

別添

第 63 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 7 年 5 月 9 日）資料 4-3（抄）

要望番号	Ⅳ-197	要 望 者 名	日本小児血液・がん学会、神経芽腫の会
要望された医薬品		一 般 名	イリノテカン塩酸塩水和物
		会 社 名	株式会社ヤクルト本社 アルフレッサ ファーマ株式会社
要 望 内 容		効 能 ・ 効 果	再発・難治性神経芽腫
		用 法 ・ 用 量	テモゾロミドとの併用にて、50 mg/m^2 を day 1-5 に点滴静注、21 日毎 （テモゾロミド 100 mg/m^2/日 day 1-5）
「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な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			本要望内容は、再発・難治性神経芽腫に対するテモゾロミド及びイリノテカン塩酸塩水和物の併用投与に関するものである。テモゾロミド（要望番号Ⅳ-137）については、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）において医療上の必要性に係る基準に該当すると評価済み。