

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名；公益社団法人日本産科婦人科学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)</p>		
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>		
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>カツマキシマブ Catumaxomab</p>	
	<p>販売名</p>	<p>レモバブ Removab</p>	
	<p>会社名</p>	<p>Fresenius Biotech GmbH, Germany</p>	
	<p>国内関連学会</p>	<p>公益社団法人日本婦人科腫瘍学会 (選定理由) 本薬剤は癌性腹膜炎に対し有効な治療薬であり、婦人科悪性腫瘍(特に卵巣がん)が原因疾患となることが多いため。</p>	
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>	
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>標準的治療において抵抗性を有する癌性腹膜炎</p>	
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>Day 0、3、7、10において、それぞれ10μg、20μg、50μg、150μgを腹腔内投与する。</p>	

	備 考 (該当する場合は チェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
希少疾病用 医薬品の該 当性 (推定対 象患者数、推定 方法について も記載する。)	なし 約 <u>5000</u> 人 ＜推定方法＞邦における卵巣がんの罹患数は約 8000 人とされている。そのうち約 70%以上の患者に癌性腹水がみられることが報告されており、進行症例では大部分の症例で癌性腹膜炎を呈するようになる。	
国内の承認 内容 (適応外 薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	
「医療上の 必要性に係 る基準」への 該当性 (該当するも のにチェック し、該当すると 考えた根拠に ついて記載す る。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な理由)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>以下の根拠により、「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な理由)」に該当する。</p> <p>卵巣癌は早期診断が困難であり、その多くの症例では多発性に腹膜播種病巣を形成し癌性腹膜炎を呈した進行癌で診断される。プラチナ製剤やタキサン系薬剤の登場によって5年生存率の向上がみられたが、長期生存率は依然として不良である。また、病巣の進行に伴い、大部分の症例が癌性腹膜炎の病態を呈するようになり、上記の化学療法に加え種々の集学的治療をもってしても治療成績の向上はみられていない。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" 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</p> <p><input type="checkbox"/> 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>以下の根拠により、「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」に該当する。</p> <p>現在、卵巣癌の癌性腹膜炎症例において、有効性が証明された治療法</p>	

	はほとんどみられていない。欧米で行われたカツマキシマブに関する臨床試験の結果、胃癌や卵巣癌において一定の抗腫瘍効果が証明されている (Heiss M, et al. Int J Cancer 127: 2209-2221, 2010)。
備考	なし

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	独国と同じ
		効能・効果	〃
		用法・用量	〃
		備考	
独国	販売名 (企業名)	Removab (Fresenius Biotech GmbH)	
	効能・効果	(European Public Assessment Report より) Removab is used to treat malignant ascites, fluid accumulation in the peritoneal cavity (abdominal space) that is caused by a cancer. It is used when standard treatment is not available or is no longer feasible. <u>標準的治療において抵抗性を有する癌性腹膜炎</u>	
	用法・用量	(European Public Assessment Report より) Removab must be given as an intraperitoneal (into the peritoneal cavity) infusion using a pump system. It is usually given as four infusions in increasing doses from 10 to 150 micrograms over 11 days. There must be an interval of at least two days between infusions, but the interval can be increased if the patient has side effects. The overall treatment period should not be longer than 20 days.	

			(Heiss M, et al. Int J Cancer 127: 2209-2221, 2010 より) Based on the dose, catumaxomab was prediluted in an appropriate volume of 0.9% sodium chloride solution placed in a 50-mL perfusor syringe. Catumaxomab was administered as four 6-hr constant-rate i.p. infusions at doses of 10, 20, 50 and 150 µg on Days 0, 3, 7 and 10, respectively, <i>via</i> an i.p. catheter in parallel with an infusion of 250 mL of 0.9% sodium chloride solution. The catheter remained in the peritoneal cavity for all four infusions and was removed 1 day after the last infusion. Before each catumaxomab infusion and 1 day after the last infusion, the remaining fluid was drained from the peritoneal cavity <i>via</i> the catheter. The control group was treated with one therapeutic paracentesis only (Day 0). <u>Day 0, 3, 7, 10 において、それぞれ 10 µg、20 µg、50 µg、150 µg を腹腔内投与する。</u>	
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	独国と同じ	
		効能・効果	〃	
		用法・用量	〃	
		備考		
	加国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米国		ガイドライ		

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。）		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	
	英国	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	
	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	
	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	
	加国	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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		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>

2013年12月20日に行ったPubMedを用いた検索を行った。

“catumaxomab”のキーワードで検索を行った。

<海外における臨床試験等>

1) Deterioration in quality of life (QoL) in patients with malignant ascites: results from a phase II/III study comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone.

Wimberger P, *et al.* Ann Oncol. 23: 1979-1985, 2012

EpCAM陽性の癌腫による癌性腹膜炎症例を対象としたランダム化比較第II/III相試験

において、カツマキシマブ投与群ではコントロール群と比較して統計学的有意差をもって QoL の改善が証明された。

2) Humoral response to catumaxomab correlates with clinical outcome: results of the pivotal phase II/III study in patients with malignant ascites.

Ott MG, *et al.* Int J Cancer. 130: 2195-2203, 2012

カツマキシマブを投与した症例において、ヒト抗マウス抗体 (HAMA) の存在の有無と予後との関連性について解析を行った。その結果、HAMA 陽性の症例群においては、有意に次の腹水穿刺までの期間の延長および全生存期間の延長が証明された。カツマキシマブを投与した症例では、HAMA が効果予測バイオマーカーとして有用であることが示された。

3) Intraperitoneal treatment with the trifunctional bispecific antibody Catumaxomab in patients with platinum-resistant epithelial ovarian cancer: a phase IIa study of the AGO Study Group.

Baumann K, *et al.* Gynecol Oncol. 123: 27-32, 2011

プラチナ抵抗性の卵巣癌の癌性腹膜炎症例において、最も有効なカツマキシマブの投与量について第 II 層試験を行った。高用量レジメン (day0: 10 μ g, day3: 20 μ g, day7: 50 μ g, day10: 100 μ g) は、低用量レジメン (day0: 10 μ g, day3: 10 μ g, day7: 10 μ g, day10: 10 μ g) と比較して治療効果が高く、副作用においては両群間で明らかな差は認められなかった。

4) The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial.

Heiss MM, *et al.* Int J Cancer. 127: 2209-2221, 2010

卵巣癌、胃癌、その他の癌腫において、癌性腹膜炎症例を対象としたランダム化比較第 II/III 相試験が施行された。カツマキシマブを投与した症例では、有意差をもって次の腹水穿刺を行うまでの期間の延長が認められた。また、そのサブ解析として卵巣癌における全生存期間の検討がなされているが、カツマキシマブ投与群において全生存期間が延長する傾向がみられており (HR: 0.65 (0.357-1.183), p-value 0.1543)、一定の抗腫瘍効果が示された。一方、胃癌においては統計学的な有意差をもって予後の改善が証明されている。カツマキシマブ投与による副作用は多くの場合制御可能であり、カツマキシマブの有効性が証明された。

5) Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody: a phase I/II study.

Burges A, *et al.* Clin Cancer Res. 13: 3899-3905, 2007

卵巣癌の癌性腹膜炎症例において他施設共同第 I/II 相試験が行われた。主な副作用は、発熱、嘔吐であり、重篤な合併症はみられなかった。また、カツマキシマブの投与によって、癌性腹水の減少および EpCAM 陽性の癌細胞の減少が示された。

<日本における臨床試験等*>

1) なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

1) Epithelial cell-adhesion molecule-directed trifunctional antibody immunotherapy for symptom management of advanced ovarian cancer.

Eskander RN, *et al.* Pharmacol. 5: 55-61, 2013

再発卵巣癌における癌性腹膜炎は様々な症状を引き起こす。近年、卵巣癌の癌性腹膜炎症例に対するEpCAMならびにCD3に対するモノクローナル抗体であるカツマキソマブ (Catumaxomab) の抗腫瘍効果が注目されている。欧米で行われたこの薬剤に関する臨床試験の結果をみると、癌性腹膜炎を伴う卵巣癌ならびにその他の癌腫において、カツマキソマブ投与群では有意差をもって腹水穿刺を行うまでの期間の延長やQOLの改善が認められた。また、卵巣癌における全生存期間の検討では、カツマキソマブ投与群において全生存期間の延長が示されており、一定の抗腫瘍効果が証明された。

2) The contribution of catumaxomab in the treatment of malignant ascites in patients with ovarian cancer: a review of the literature.

Tsikouras P, *et al.* Arch Gynecol Obstet. 288: 581-585, 2013

カツマキソマブは制御困難な癌性腹膜炎症例に対して、非常に有効な薬剤であることが示されてきた。将来的には既存の抗癌剤との併用療法など今後の展開が期待される。

3) Emerging treatment options for management of malignant ascites in patients with ovarian cancer.

Eskander RN, *et al.* Int J Womens Health. 4: 395-404, 2012

卵巣癌の癌性腹膜炎症例に対するカツマキソマブの有効性が示されている。最近の報告によると、複数回にわたるカツマキソマブ投与の安全性と有効性が示されている。

4) Development and approval of the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) as a targeted cancer immunotherapy.

Seimetz D, *et al.* Cancer Treat Rev. 36: 458-467, 2010

2009年にEU諸国においてカツマキソマブは認可されており、その有効性も示されてきた。主に腹腔内投与方法によって使用されてきたが、静脈内投与などその他の投与方法についても今後検討して行く必要がある。

5) Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer.

Woopen H, *et al.* Anticancer Res. 29: 3353-3359, 2009

癌性腹水のコントロールは、再発卵巣癌患者の管理において極めて重要である。カツマキソマブの抗腫瘍効果に関して、今後さらに前方視的な臨床試験を行うことで、無増悪生存率や全生存率の改善を評価して行く必要がある。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) なし

<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) なし

<日本におけるガイドライン等>

1) なし

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

1) なし

(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) 標準的治療において抵抗性を有する癌性腹膜炎

抗癌剤治療抵抗性の癌性腹膜炎を来した卵巣癌やその他の癌腫に対する臨床試験では、カツマキソマブ投与群では有意差をもって腹水穿刺を行う期間の延長や QOL の改善が認められている。また、そのサブ解析として卵巣癌における全生存期間の検討がなされているが、症例数の問題から有意差はみられなかったが、カツマキソマブ投与群において全生存期間の延長が示されており、一定の抗腫瘍効果が示されている。

<要望用法・用量について>

欧米で施行された臨床試験にて、安全性については十分に検討がなされていると判断する。試験結果に準じて、Day 0、3、7、10 において、それぞれ 10 μ g、20 μ g、50 μ g、150 μ g を腹腔内投与する。

<臨床的位置づけについて>

本薬剤の有効性を検討するために、抗癌剤治療抵抗性の癌性腹膜炎を来した卵巣癌症例に対して、日本でも臨床試験を計画する必要がある。治療効果が証明された場合、再発卵巣癌症例や卵巣癌の初回治療への展開も期待される。欧州諸国においてはすでに認可されている薬剤であるため、今後日本においても早急に本薬剤を使用することができるよう検討することが重要である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦において、抗癌剤治療抵抗性の卵巣癌の癌性腹膜炎症例に対して、カツムキシマブの有効性を評価するためのランダム化比較試験を計画する。

5. 備考

<その他>

1) なし

6. 参考文献一覧

- 1) Epithelial cell-adhesion molecule-directed trifunctional antibody immunotherapy for symptom management of advanced ovarian cancer. Eskander RN, Tewari KS. Clin Pharmacol. 5: 55-61, 2013
- 2) The contribution of catumaxomab in the treatment of malignant ascites in patients with ovarian cancer: a review of the literature. Tsikouras P, Tsagias N, Pinidis P, Csorba R, Vrachnis N, Dafopoulos A, Bouchlariotou S, Liberis A, Teichmann AT, von Tempelhoff GF. Arch Gynecol Obstet. 288: 581-585, 2013
- 3) Emerging treatment options for management of malignant ascites in patients with ovarian cancer. Eskander RN, Tewari KS. Int J Womens Health. 4: 395-404, 2012
- 4) Development and approval of the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM x anti-CD3) as a targeted cancer immunotherapy. Seimetz D, Lindhofer H, Bokemeyer C. Cancer Treat Rev. 36: 458-467, 2010
- 5) Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. Woopen H, Sehouli J. Anticancer Res. 29: 3353-3359, 2009
- 6) Potent immunomodulatory effects of the trifunctional antibody catumaxomab. Goéré D, Flament C, Rusakiewicz S, Poirier-Colame V, Kepp O, Martins I, Pesquet J, Eggermont A, Elias D, Chaput N, Zitvogel L. Cancer Res. 73: 4663-4673, 2013
- 7) Deterioration in quality of life (QoL) in patients with malignant ascites: results from a phase II/III study comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone. Wimberger P, Gilet H, Gonschior AK, Heiss MM, Moehler M, Oskay-Oezcelik G, Al-Batran SE, Schmalfeldt B, Schmittel A, Schulze E, Parsons SL. Ann Oncol. 23: 1979-1985, 2012
- 8) Humoral response to catumaxomab correlates with clinical outcome: results of the pivotal

phase II/III study in patients with malignant ascites. Ott MG, Marmé F, Moldenhauer G, Lindhofer H, Hennig M, Spannagl R, Essing MM, Linke R, Seimetz D. *Int J Cancer*. 130: 2195-2203, 2012

9) Intraperitoneal treatment with the trifunctional bispecific antibody Catumaxomab in patients with platinum-resistant epithelial ovarian cancer: a phase IIa study of the AGO Study Group. Baumann K, Pfisterer J, Wimberger P, Burchardi N, Kurzeder C, du Bois A, Loibl S, Sehouli J, Huober J, Schmalfeldt B, Vergote I, Lück HJ, Wagner U. *Gynecol Oncol*. 123: 27-32, 2011

10) The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, Dudnichenko AS, Aleknaviciene B, Razbadauskas A, Gore M, Ganea-Motan E, Ciuleanu T, Wimberger P, Schmittel A, Schmalfeldt B, Burges A, Bokemeyer C, Lindhofer H, Lahr A, Parsons SL. *Int J Cancer*. 127: 2209-2221, 2010

11) Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM x anti-CD3 antibody: a phase I/II study. Burges A, Wimberger P, Kümper C, Gorbounova V, Sommer H, Schmalfeldt B, Pfisterer J, Lichinitser M, Makhson A, Moiseyenko V, Lahr A, Schulze E, Jäger M, Ströhlein MA, Heiss MM, Gottwald T, Lindhofer H, Kimmig R. *Clin Cancer Res*. 13: 3899-3905, 2007

12) First patient treated with a re-challenge of catumaxomab in recurrent malignant ascites: a case report. Pietzner K, Jäger M, Schoberth A, Oskay-Özcelik G, Kuhberg M, Lindhofer H, Sehouli J. *Med Oncol*. 29: 1391-1396, 2012

13) Extraperitoneal response to intraperitoneal immunotherapy with catumaxomab in a patient with cutaneous lymphangiosis carcinomatosa from ovarian cancer: a case report and review of the literature. Woopen H, Pietzner K, Darb-Esfahani S, Oskay-Oezcelik G, Sehouli J. *Med Oncol*. 29: 3416-3420, 2012

14) Induction of anti-tumor immunity by trifunctional antibodies in patients with peritoneal carcinomatosis. Ströhlein MA, Siegel R, Jäger M, Lindhofer H, Jauch KW, Heiss MM. *J Exp Clin Cancer Res*. 28:18, 2009

15) Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites? Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, Jordan K, Bokemeyer C, Atanackovic D. *Oncologist*. 14:1242-1251, 2009

16) Influence of catumaxomab on tumor cells in bone marrow and blood in ovarian cancer.
Wimberger P, Heubner M, Lindhofer H, Jäger M, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. *Anticancer Res.* 29: 1787-1791, 2009